Aus der Medizinischen Universitätsklinik
und Poliklinik Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. W. Dölle

NACHWEIS VON OKKULTEM BLUT IM STUHL ALS SCREENINGVERFAHREN BEI KOLOREKTALEN KARZINOMEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von

WOLF-BERND ESSWEIN
aus Aalen

1987

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543904_0077

Aus der Medizinischen Universitätsklinik
und Poliklinik Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. W. Dölle

NACHWEIS VON OKKULTEM BLUT IM STUHL ALS SCREENINGVERFAHREN BEI KOLOREKTALEN KARZINOMEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von

WOLF-BERND ESSWEIN
aus Aalen

1987

Dekan: Professor Dr. J. Dichgans
1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Malchow
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. G. Breucha

Für die Überlassung des Themas und die freundliche Betreuung danke ich recht herzlich Herrn Prof. Dr. med. H. Malchow. Darüberhinaus gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. rer. nat. K. Dietz für die statistische Beratung und allen beteiligten niedergelassenen Ärzten für ihre hilfreiche Zusammenarbeit.

INHALT

		Seite
1	EINLEITUNG	1
1.1	Vorbemerkungen	1
1.2	Okkulte Blutungen - Definition und Ursachen	2
1.3	Chemische Nachweisverfahren	3
1.3.1	Prinzip	4
1.3.2	Empfindlichkeit	6
1.3.3	Fehlerquellen	6
1.4	Okkultblutscreening	8
2	PATIENTEN UND METHODEN	11
2.1	Patienten	11
2.2	Testmaterial	12
2.3	Studienprotokoll	14
3	ERGEBNISSE	16
3.1	Testablesung	16
3.2	Testergebnisse	16
3.3	Nachuntersuchungen	17
3.4	Vergleich des Anteils falsch- bzw. richtig-positiver Testergebnisse	20
4	DISKUSSION	21
4.1	Screeninguntersuchungen mit Haemoccult	21
4.1.1	Zusammensetzung der Testkollektive	21
4.1.2	Testdurchführung	28
4.1.3	Positivitätsrate	33
4.1.4	Nachuntersuchungen	36
4.1.5	Prädiktiver Wert	37
4.1.6	Weitere Befunde	39
4.1.7	Entdeckungsrate	40
4.1.8	Zusammenfassung	41

4.2	Vergleich Haemoccult - Haemotest	42
4.3	Sensitivität und Spezifität der Guajak-Tests	46
4.4	Neue Nachweismethoden für okkultes Blut im Stuhl	51
4.4.1	Vegetable Peroxidase Inhibitor (VPI)	51
4.4.2	HemoQuant	52
4.4.3	Immunologische Methoden	54
4.5	Schlußbetrachtung	56
5	ZUSAMMENFASSUNG	59
6	LITERATURVERZEICHNIS	61

1 EINLEITUNG

1.1 Vorbemerkungen

Kolon- und Rektumkarzinome gehören zu den häufigsten malignen Tumoren in den westlichen Industrienationen (81,175). Allein im Jahr 1983 starben in der Bundesrepublik Deutschland 22955 Personen an einem kolorektalen Karzinom (163). Bei den Frauen war es mit 16,3 % aller Krebstodesfälle zusammen mit dem Mammakarzinom die häufigste Krebstodesursache, bei Männern lag es mit 12,2 % aller Krebstodesfälle an zweiter Stelle hinter dem Bronchialkarzinom (163).

Die Prognose der kolorektalen Karzinome hängt vor allem von der Ausbreitung des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ab (11). Sie ist relativ günstig, wenn die Karzinome in einem frühen Stadium erkannt werden (29,81), die Fünfjahresüberlebensrate beträgt 80 - 90 % bei dem auf Mukosa und Submukosa beschränkten Tumor (Dukes A) und 50 - 60 %, wenn der Tumor alle Wandschichten des Darms durchsetzt hat, Lymphknotenmetastasen aber noch fehlen (Dukes B).

Die Diagnose wird jedoch häufig erst im fortgeschrittenen Stadium gestellt, da Symptome erst spät auftreten, und zwischen dem Symptomenbeginn und der endgültigen Diagnose oft noch ein Zeitraum von mehreren Monaten vergeht (29). Bei den Spätstadien ist die Prognose dann deutlich schlechter, die Fünfjahresüberlebensrate erreicht bei Lymphknotenmetastasen (Dukes C) nur noch 25 - 30 %, und wenn Fernmetastasen vorhanden sind (Dukes D), liegt sie sogar unter 5 % (29,81).

Die frühzeitige Erkennung der kolorektalen Karzinome wird daher als die wichtigste Voraussetzung für eine Verbesserung der Prognose angesehen (29,81,92).

Früherkennungsuntersuchungen an größeren Bevölkerungsgruppen lassen sich oft nur mit Hilfe von Screeningverfahren durchführen. Nach einer WHO-Definition (58) sind dies Untersuchungen mit relativ einfachen und schnell auszuführenden Methoden, die in der Lage sind, bei anscheinend gesunden Personen jene, die die gesuchte Krankheit

haben, von denen, die sie wahrscheinlich nicht haben, zu unterscheiden. Die herausgefilterten Personen mit verdächtigem Befund müssen einer weiteren diagnostischen Abklärung zugeführt werden.

Der Nachweis von okkultem Blut im Stuhl mit Hilfe von chemischen Schnelltestverfahren stellt eine derartige Screeninguntersuchung bei kolorektalen Karzinomen dar (65,92,186). Diese Untersuchung ist in der Bundesrepublik Deutschland seit dem 1. Januar 1977 auch Bestandteil des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms (100).

In der vorliegenden Arbeit soll nun die Eignung verschiedener Testverfahren auf okkultes Blut im Stuhl für das Screening nach kolorektalen Karzinomen untersucht werden. Im Mittelpunkt steht ein klinischer Vergleich von zwei verschiedenen Testmaterialien im Rahmen von Früherkennungsuntersuchungen bei 1043 Patienten. Daneben soll ein Überblick über bisher durchgeführte Screeningstudien gegeben werden. Zuvor aber soll auf okkulte Blutungen, ihren Nachweis und die Geschichte des Okkultblutscreening noch etwas näher eingegangen werden.

1.2 Okkulte Blutungen - Definition und Ursachen

Gastrointestinale Blutungen sind offensichtlich, wenn sie als Bluterbrechen (Hämatemesis), Teerstuhl (Melaena) oder roter Blutstuhl (Hämatochezie) in Erscheinung treten. Sie können jedoch auch unbemerkt verlaufen, da eine Veränderung des Stuhls erst ab einer gewissen Blutungsmenge erkennbar ist. Bei Instillation über eine Magensonde sind beispielsweise 50 - 200 ml Blut nötig, um eine dunkelbraune oder schwarze Verfärbung des Stuhls zu bewirken (28,95, 149). Geringere, makroskopisch nicht sichtbare Blutungen werden als "okkulte Blutungen" bezeichnet (14).

Grundlage der Früherkennung von kolorektalen Karzinomen ist nun die Beobachtung, daß okkulte Blutungen sich bei diesen Tumoren fast immer nachweisen lassen, und dies schon bevor irgendwelche andere Symptome vorhanden sind (69). Zusätzlich können durch den Nachweis von blutenden Adenomen auch Vorstufen der Karzinome erfaßt werden (81,88).

Als weitere Ursachen für okkulte Blutungen können aber auch alle anderen Erkrankungen, die zu gastrointestinalen Blutungen führen, in Frage kommen (siehe Tab. 1), wobei neben den Neoplasien vor allem peptische Ulcera, Hiatushernien, Divertikulose und Salicylateinnahme als häufige Ursachen von okkulten Blutungen gelten (22).

Tabelle 1. Ursachen gastrointestinaler Blutungen (45)

Ösophagus:	Varizen, Karzinom, Refluxösophagitis, Mallory-Weiss-Syndrom
Magen:	Ulkus, Karzinom, Leiomyom, Neurinom, Hiatushernie, medikamentöse Gastritis (Salicylate, Butazolidin, Steroide)
Duodenum:	Ulkus, Pankreaskopfkarzinom
Dünndarm:	Meckelsches Divertikel, Leiomyom, Neurinom, Ulcus pepticum jejuni
Kolon:	Karzinom, Polypen, Colitis ulcerosa, Divertikel
Rektum:	Karzinom, Hämorrhoiden
Parasiten:	Ankylostoma
Varia:	Morbus Osler, Urämie, Morbus Schönlein-Henoch, kongenitale und erworbene hämorrhagische Diathesen, Antikoagulantientherapie

1.3 Chemische Nachweisverfahren

Okkulte Blutungen können mit verschiedenen Methoden nachgewiesen werden:

1. chemisch mit Hilfe der Pseudoperoxidaseaktivität des Hämoglobins (110,173,177),
2. immunologisch durch die Bestimmung von menschlichem Hämoglobin (6,9,83,105,147,174),
3. spektroskopisch durch den Nachweis von Hämoglobinderivaten (159,177),
4. nuklearmedizinisch durch Messung der ^{51}Cr-Fäzesexkretion nach intravenöser Injektion ^{51}Cr-markierter Erythrozyten (33,144), oder durch Messung der ^{59}Fe-Gesamtkörperelimination (80,85).

bei 46 Patienten mit kolorektalen Karzinomen einen durchschnittlichen Blutverlust von 9,3 ml/d bei rechtsseitigen Karzinomen und weniger als 2,0 ml/d bei linksseitigen Karzinomen feststellen. Große tägliche Schwankungen kamen vor allem bei disseminierten Karzinomen und Tumoren des Colon ascendens vor. Bei 28 Patienten mit Adenomen lag der mittlere Blutverlust bei 0 - 5 ml/d, Blutungen über 2 ml/d konnten nur bei größeren Adenomen mit mindestens 2,0 cm Durchmesser beobachtet werden.

Ebenfalls mit der ^{51}Cr-Methode fanden Doran u. Hardcastle (31) bei 25 Patienten mit kolorektalen Karzinomen einen durchschnittlichen Blutverlust von 1,2 ml/d, mit Extremwerten von 0 - 39 ml/d. Nach Gabe von 600 mg Aspirin/d, wodurch die Blutungsbereitschaft der Tumoren gesteigert werden sollte, wurden Werte von 0 - 75 ml/d, mit einem Mittel von 2,5 ml/d, gemessen. Die Zunahme war allerdings statistisch nicht signifikant. Bei einzelnen Patienten wurden große tägliche Schwankungen von 0 - 20 ml/d beobachtet.

Auch Herzog et al. (90) hatten bei der Untersuchung von 27 Patienten mit kolorektalen Karzinomen die ^{51}Cr-Methode zur Bestimmung des gastrointestinalen Blutverlustes angewandt. Bei 5 Patienten mit rechtsseitigen Karzinomen wurde ein mittlerer Blutverlust von 11,8 $\pm$ 2,8 ml/d und bei 22 Patienten mit linksseitigen Karzinomen wurde ein mittlerer Blutverlust von 2,24 $\pm$ 0,43 ml/d gemessen. Bei 44 Patienten mit Kolonadenomen über 15 mm Durchmesser war bei rechtsseitigen Adenomen ein Blutverlust von 1,28 $\pm$ 0,31 ml/d und bei linksseitigen Adenomen ein Blutverlust von 1,36 $\pm$ 0,14 ml/d gefunden worden (93).

Diese Untersuchungen zeigen somit, daß bei kolorektalen Karzinomen meist nur geringe Blutungen von weniger als 10 ml/d vorkommen, die außerdem von Tag zu Tag stark schwanken können. Bei rechtsseitigen Karzinomen werden in der Regel stärkere Blutungen gemessen als bei Karzinomen im distalen Kolon und Rektum. Bei Adenomen, vor allem bei kleineren Befunden, muß sogar häufig mit Blutungen unter 2 ml/d gerechnet werden.

Eine hohe Trefferquote beim Screening nach kolorektalen Neoplasien läßt sich daher nur dann erzielen, wenn auch geringe Blutungen von 1 - 10 ml/d mit einer ausreichenden Sicherheit erfaßt werden. Bei

Als Chromogen wird meist Guajakharz verwendet. Dies ist ein Naturprodukt, das aus dem Kernholz der Zygophyllaceen Guajacum officinale L. und Guajacum sanctum L. gewonnen wird und chromatographisch in mehrere Bestandteile zerlegt werden kann, von denen Guajaconsäure die Hauptfraktion ausmacht (8).

Daneben sind auch mehrere synthetische Substanzen als Chromogene eingeführt worden, wovon jedoch nur Benzidin und Orthotolidin eine weitere Verbreitung fanden (95,96,143). In letzter Zeit wurde die Verwendung dieser beiden Chemikalien stark eingeschränkt, da sie als Karzinogene verdächtigt werden (23,75,80,121). Als Ersatzpräparate sind Tetramethylbenzidin und Diphenylamin vorgeschlagen worden (75,121).

Die praktische Durchführung erfolgte anfangs als umständliche Reagenzglasprobe (177). Es wurden auch zahlreiche Modifikationen vorgeschlagen, die aber alle ein Hantieren des Laborpersonals mit frischen Stuhlproben nötig machten (96).

In den sechziger Jahren wurde in den USA von Greegor (69) ein Schnelltest entwickelt, bei dem die Stuhlproben vom Patienten selbst auf ein mit Guajakharz imprägniertes Filterpapier aufgetragen werden, und der unter der Bezeichnung "Hemoccult" (Smith Kline Diagnostics) in den Handel kam. Inzwischen stehen auch in Europa mehrere ähnliche Schnelltests zur Verfügung, die alle, mit der Ausnahme von Haemoscreen, ebenfalls Guajakharz als Chromogen verwenden (Tab. 2).

Tabelle 2. Auswahl von Schnelltests zum chemischen Nachweis von okkultem Blut im Stuhl

Bezeichnung	Hersteller	Chromogen	Quelle
Haemoccult	Röhm Pharma	Guajak	(53)
hemo FEC	Böhringer Mannheim	Guajak	(182)
COLO-RECT	Hoffmann-La Roche	Guajak	(48)
Fecatest	Finnpipette	Guajak	(2)
Haemoscreen	E. Merck	Tetramethylbenzidin	(64)

1.3.2 Empfindlichkeit

Die Empfindlichkeit der Nachweismethoden läßt sich in vitro durch Untersuchungen an Stuhlhomogenaten, denen steigende Mengen an Blut zugegeben werden, abschätzen (91).

Eine besonders hohe Empfindlichkeit wird bei der Benzidin- und Orthotolidinprobe angegeben. Sie variiert, je nach Konzentration der Reagenzien, bei Benzidin von 0,000 15 - 0,0015 mg Hb/g Stuhl und bei Orthotolidin von 0,000 015 - 0,0015 mg Hb/g Stuhl (121).

Bei der Guajakprobe ist die Empfindlichkeit deutlich niedriger, die Nachweisgrenze für Blut im Stuhl wird bereits bei einer Verdünnung von 1:1750 bis 1:100 erreicht, was einer Konzentration von ca. 0,2 - 1,6 mg Hb/g Stuhl entspricht (96). Die niedrigste Empfindlichkeit weisen aber die Schnelltests auf Guajakbasis auf, mit denen Hämoglobin erst ab einer Konzentration von 0,75 - 6 mg/g Stuhl nachgewiesen werden kann (48,84,91).

1.3.3 Fehlerquellen

Die Pseudoperoxidasereaktion kann durch eine Reihe von Faktoren gestört werden.

Bei den falsch-positiven Störfaktoren stehen Nahrungshämoproteine an erster Stelle, denn die Peroxidaseaktivität ist nicht spezifisch für menschliches Hämoglobin, sondern sie kann auch bei anderen Hämoproteinen, wie tierischen Hämoglobinen, tierischen Myoglobinen und pflanzlichen Peroxidasen beobachtet werden (80,82,96,121). Besonders hohe Peroxidaseaktivität wurde bei rohem Rindfleisch und verschiedenen Gemüsesorten wie Steckrüben, Blumenkohl, Brokkoli, Rettichen und Gurken festgestellt, relativ niedrige dagegen bei Schweinefleisch, Fisch, Geflügel und frischem Obst wie Äpfel, Orangen und Bananen (21). Die Hämoproteine externen Ursprungs werden zwar teilweise durch den Verdauungsprozeß zerstört, es gelangen aber immer noch genügend davon in den Endstuhl, daß bei normaler Ernährung mit den hochempfindlichen Reagenzien fast alle Stuhlproben ein

positives Resultat ergeben (96,110).

Daneben können die Chromogene auch durch Eisen-, Chrom- und Kupfersalze oxidiert werden, so daß falsch-positive Reaktionen auch als Folge von Verunreinigungen der Laborgegenstände oder nach Einnahme von Eisenpräparaten auftreten können (75,96,116).

Eine weitere Ursache falsch-positiver Reaktionen können zufällige Beimengungen von oxidierenden Haushaltsreinigern und iodhaltigen Desinfektionsmitteln sein, die eine Direktoxidation der Chromogene bewirken (74,110).

Falsch-negative Reaktionen werden durch starke Sauerstoffempfänger verursacht, die an Stelle der Chromogene oxidiert werden können (110). Solche reduzierende Stoffe sind, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß, im menschlichen Stuhl stets vorhanden (110,182). Eine dieser Substanzen ist möglicherweise Reduktinsäure, die unter Bedingungen, wie sie auch im Duodenum herrschen, aus raffiniertem Zucker entstehen kann (98). Eine besondere Bedeutung kommt bei den Reduktionsmitteln der Ascorbinsäure zu, die in Form von Vitaminpräparaten und Fruchtsäften häufig in größeren Mengen eingenommen wird und schon in geringen Konzentrationen in der Lage ist, die Nachweisreaktion zu hemmen (3,97,98).

Ein weiterer Grund für falsch-negative Reaktionen ist die Tatsache, daß das Hämoglobin während der Passage durch den Verdauungstrakt Veränderungen erfährt, die mit einer Verminderung seiner Peroxidaseaktivität einhergehen (94,96). Pepsin und Salzsäure können in vitro die Peroxidaseaktivität des Hämoglobins um 90 % herabsetzen (110). Im Darm spielt auch die Einwirkung von anderen proteolytischen Enzymen, Abbau durch Bakterien und im Dickdarm auch die Einwirkung von Schwefelwasserstoff eine Rolle (20,110,121). Hämoglobin wird dabei zunächst zu Derivaten mit geringerer Peroxidaseaktivität, wie beispielsweise Hämatin, abgebaut (110,121). Diese werden dann weiter zu eisenfreien Porphyrinen, die keine Peroxidaseaktivität mehr besitzen und nur noch spektroskopisch nachweisbar sind, umgewandelt (159). So liegen bei Blutungsquellen im oberen Gastrointestinaltrakt 10 - 50 %, bei Blutungen aus dem Kolon

2 - 40 % und bei Blutungsquellen im Rektum 2 - 10 % des Hämoglobins im Stuhl als eisenfreie Porphyrine vor (4). Schließlich wird auch ein Teil der eisenhaltigen Abbauprodukte, vor allem im Duodenum, resorbiert und ist aus diesem Grund ebenfalls im Stuhl nicht mehr nachweisbar (139).

Der chemische Nachweis von okkultem Blut im Stuhl wird somit durch eine große Zahl von Fehlerquellen belastet. Besonders die hochempfindlichen Testverfahren sind sehr anfällig für äußere Störfaktoren, vor allem für externe Peroxidasen. Voraussetzung für ihre Anwendung ist daher, daß einige Tage vor und während der Testung eine fleischfreie Diät eingehalten wird (15,75,96). Doch selbst bei dieser Diät wurden mit der Orthotolidinprobe immer noch 5 - 65 % falsch-positive Tests erzielt (96). Es wurde daher auch vorgeschlagen, die Fremdperoxidasen durch Kochen der Stuhlproben zu zerstören (75,96). Dies hat aber den Nachteil, daß damit gleichzeitig die Peroxidaseaktivität des Hämoglobins stark herabgesetzt wird (110,121). Für Screeninguntersuchungen kam daher nur der Einsatz relativ unempfindlicher chemischer Testverfahren in Frage, die weniger anfällig für äußere Störfaktoren sind.

1.4 Okkultblutscreening

Fußend auf der Beobachtung, daß ein konstanter oder zumindest häufiger Blutbefund im Stuhl ein typisches Symptom für Karzinome und Ulcera des Verdauungstraktes darstellt, wurde der Nachweis von okkultem Blut im Stuhl schon Anfang dieses Jahrhunderts als wichtiges diagnostisches Hilfsmittel bei Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden angesehen (14,15,159,177).

Als Screeningverfahren für Karzinome des Gastrointestinaltrakts wurde der Nachweis von okkultem Blut im Stuhl dann erstmals 1949 von Hoerr et al. (94) eingesetzt. Benzidin und Orthotolidin hatten sich als ungeeignet erwiesen, da sie in einem Vorversuch bei 95 % bzw. 87 % der getesteten Personen ein positives Resultat ergaben. Mit

Guajaklösung fand sich durch die Testung von jeweils einer Stuhlprobe bei 140 nicht ausgewählten Krankenhauspatienten, denen keine besondere Diät vorgeschrieben war, in 20 % der Fälle ein positives Resultat. Die weitere Diagnostik bei den Testpositiven ergab 5 maligne Tumoren des Verdauungstraktes.

Fast 20 Jahre später wurde dann mit dem Hemoccult-Test ein für Massenscreening geeignetes Testverfahren entwickelt (69). Für die praktische Anwendung empfahl Greegor die Untersuchung von mindestens sechs Proben aus drei aufeinanderfolgenden Stuhlportionen und die Einhaltung einer ballaststoffreichen und fleischfreien Diät (70). Dies sollte zum einen verhindern, daß intermittierend oder nur schwach blutende Karzinome übersehen werden, zum anderen sollte durch die fleischfreie Diät der Anteil falsch-positiver Ergebnisse so niedrig wie möglich gehalten werden. Bei einem ersten Einsatz im Rahmen von Routineuntersuchungen bei 900 Patienten seiner internistischen Praxis fand er in 5 % der Fälle einen positiven Test (70). Alle 45 Testpositiven erhielten einen Kolonkontrasteinlauf, wodurch 9 Kolonkarzinome diagnostiziert werden konnten.

Erste größere Screeningstudien mit dem Hemoccult-Test wurden 1972 von Hastings (78) in New Jersey und Glober u. Peskoe (52) in Hawaii durchgeführt. Hastings hatte bei 2625 Freiwilligen, die dem Aufruf zu einem "Cancer Detection Day" gefolgt waren, jeweils drei Stuhlproben auf okkultes Blut untersucht (78). Von den 159 Personen mit positivem Test wurden 51 rektoskopisch und radiologisch nachuntersucht, dabei konnten 5 Karzinome gefunden werden. Bei Glober u. Peskoe (52) waren 1539 Männer im Alter von 52 - 72 Jahren zunächst ohne Diätvorschriften getestet worden. Dies führte bei 400 Personen (= 25,7 %) zu einem positiven Resultat, 344 davon wurden unter einer fleischfreien und ballaststoffreichen Diät nachgetestet. 53 Personen hatten auch bei der zweiten Testung ein positives Resultat, von diesen wurden 32 weiter untersucht, wodurch 3 Dickdarmkarzinome, 3 Darmpolypen und 1 Magenkarzinom gefunden werden konnten.

Zur selben Zeit wurde von Gnauck (53) die erste Screeningstudie in Europa durchgeführt. 815 Erwachsene über 50 Jahren wurden an drei Tagen bei fleischfreier Diät mit Haemoccult getestet. Die Nach-

untersuchungen aller 27 testpositiven Personen mittels Rektoskopie und Kolondoppelkontrasteinlauf ergaben 1 Dickdarmkarzinom, 1 im Rektum gelegenes malignes Lymphom und bei 13 Patienten Adenome von über 10 mm Durchmesser.

Nach weiteren Studien mit überwiegend positiven Erfahrungen (siehe Übersicht im Abschnitt "Diskussion") wurde der Nachweis von okkultem Blut im Stuhl 1977 in der Bundesrepublik Deutschland als erstem und bisher einzigem Land in ein nationales Krebsfrüherkennungsprogramm aufgenommen (100,153). Teilnahmeberechtigt sind Personen über 45 Jahren. Jährlich werden über 3,5 Millionen Stuhltests durchgeführt (17). Als Testmaterial ist bisher neben dem Haemoccult-Test nur hemo FEC zugelassen (60).

Für die Zulassung neuer Testmaterialien wird gefordert, daß deren Eignung als Screeningverfahren in einem Vergleich mit einem bekannten Testmaterial nachgewiesen wird (103). Dieser Vergleich sollte unter Bedingungen, die der späteren Anwendung möglichst ähnlich sind, in sogenannten Feldstudien durchgeführt werden.

In der vorliegenden Untersuchung soll nun Haemotest, ein neuer Schnelltest auf okkultes Blut im Stuhl, im Rahmen einer Feldstudie duch parallele Testung bei über 1000 Patienten mit Haemoccult verglichen werden.

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 Patienten

Diese Studie wurde durch die Mitarbeit von 45 niedergelassenen Ärzten aus dem Raum Tübingen und sechs angrenzenden Landkreisen ermöglicht. Sie hatten den Patienten, die zwischen Februar und April 1983 zur Vorsorgeuntersuchung in ihre Praxis gekommen waren, die Teilnahme an dieser Studie angeboten. Bei ausdrücklicher Zustimmung wurden den Patienten beide Tests ausgehändigt, die dann parallel an drei aufeinanderfolgenden Stuhlgängen ausgeführt werden sollten. Insgesamt wurden von 1454 Patienten Testbriefchen zur zentralen Auswertung in die Medizinische Klinik Tübingen eingesandt (Tab. 3).

Tabelle 3. An der Studie beteiligte Ärzte

Fachrichtung	n	Anzahl der eingesandten Testbriefe
Praktische Ärzte und Ärzte für Allgemeinmedizin	16	180
Frauenärzte	14	1045
Internisten	12	160
Urologen	3	69
Summe	45	1454

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten, wenn:

- aus der Beschriftung der Briefchen ersichtlich war, daß die beiden Tests nicht parallel, sondern hintereinander an sechs aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt worden waren, oder dies infolge fehlender Datumsangabe nicht ausgeschlossen werden konnte (insgesamt 196 Patienten),
- nur einer der beiden Test durchgeführt worden war (42 Patien-

ten hatten nur Haemoccult, 41 Patienten hatten nur Haemotest durchgeführt),

- weniger als drei Stuhlportionen getestet worden waren (6 Patienten),
- zwischen dem Auftragen der ersten Probe und der Auswertung mehr als 12 Tage verstrichen waren (43 Patienten),
- die Patienten jünger als 45 Jahre waren (77 Patienten) bzw., das Alter nicht ermittelt werden konnte (6 Patienten).

Insgesamt konnten 1043 Patienten in die Studie aufgenommen werden, die Altersverteilung der 841 Frauen (81 %) und 202 Männer (19 %) ist aus den Abbildungen 2 u. 3 ersichtlich.

2.2 Testmaterial

Haemoccult (Röhm Pharma, Darmstadt) und Haemotest (LARES-GmbH, Spaichingen) sind Schnelltests auf okkultes Blut im Stuhl, denen die modifizierte Guajak-Probe nach Greegor (69) zugrunde liegt.

Sie bestehen aus kartonierten Testbriefchen, die ein guajak-imprägniertes Filterpapier umschließen. Auf der Vorderseite des Kartons sind Fenster zum Auftragen der Stuhlproben eingestanzt, die Rückseite läßt sich zum Auftropfen einer Entwicklerlösung öffnen. Der Haemoccult-Test besteht aus drei derartige Briefchen (7,3 x 8,2 cm) mit je zwei quadratischen, 15 x 15 mm großen Fenstern. Bei Haemotest liegt dieselbe Anordnung von drei mal zwei Fenstern vor, diese sind hier jedoch rund mit einem Durchmesser von 11 mm, und sie befinden sich alle auf einer etwas größeren Karte (8 x 13 cm) mit drei getrennt zu verschließenden Laschen.

Die Rückgabebeutel sind aus luftdurchlässigem Papier angefertigt, das ein Trocknen der Stuhlproben ermöglichen soll. Bei Haemotest sind diese als Briefumschlag aufgemacht, in dem die Proben dem Arzt zurückgesandt werden können.

Der Entwickler besteht bei beiden Tests aus einer stabilisierten Wasserstoffperoxidlösung.

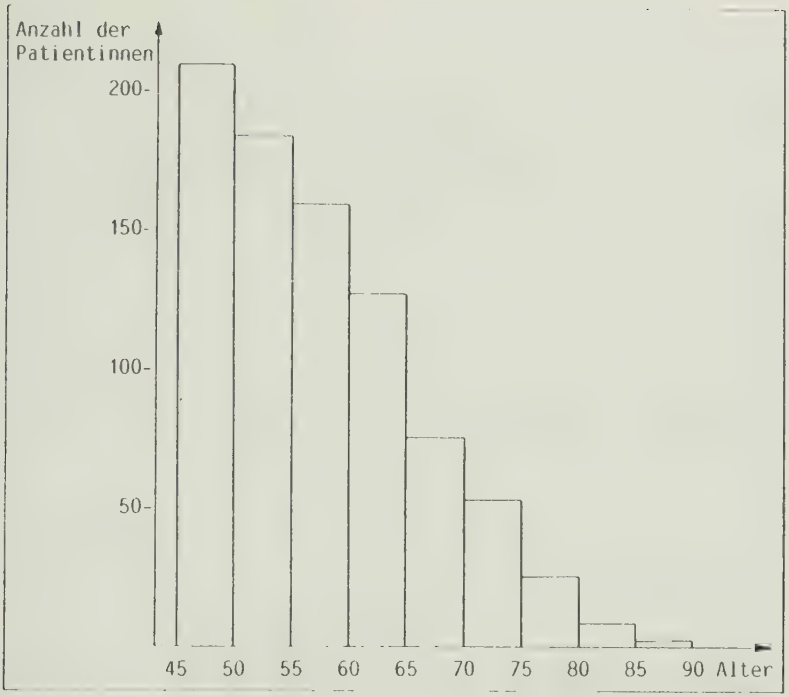

Abbildung 2. Altersverteilung der in die Studie aufgenommenen Frauen (n = 841)

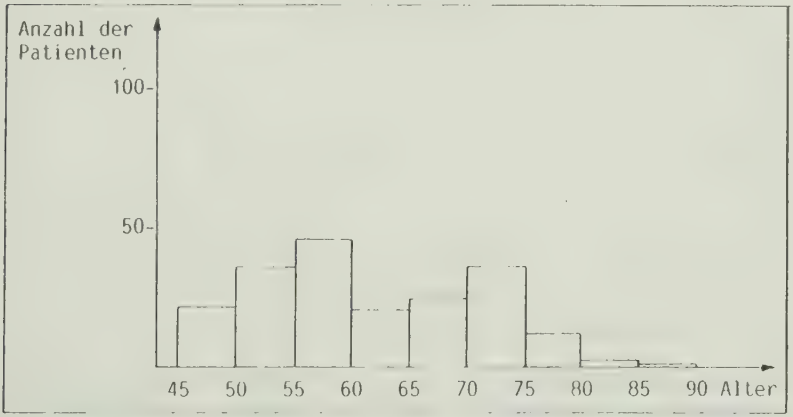

Abbildung 3. Altersverteilung der in die Studie aufgenommenen Männern (n = 202)

2.3 Studienprotokoll

Zusammen mit dem Testmaterial erhielten die Patienten einen Merkzettel, auf dem darauf hingewiesen wurde, drei Tage vor und während der Testung keine Vitamin-C-haltigen Präparate einzunehmen, an diesen sechs Tagen schlackenreiche Kost z. B. Gemüse, Salate, Vollkornprodukte und Nüsse zu sich zu nehmen und rohe Wurstwaren (Tatar, Blutwurst u. ä.) nach Möglichkeit zu vermeiden. Von drei aufeinanderfolgenden Stühlen sollten je zwei Proben an verschiedenen Stellen entnommen werden, und mit jeweils derselben Stuhlprobe sollten beide Tests durchgeführt werden. Nach ihrer Beendigung sollten die Tests umgehend an den Arzt zurückgegeben werden, der sie dann per Post zur Auswertung an die Medizinische Klinik Tübingen sandte.

Vor der Auswertung waren dort mehrere Maßnahmen nötig, um eine unabhängige Ablesung beider Tests zu gewährleisten: Von einer an der Auswertung nicht beteiligten Person wurden die Briefchen auf der Rückseite mit einer Patientennummer versehen, danach wurden die Namensbeschriftungen abgetrennt. Die Reihenfolge der Tests wurde durchmischt, und nach Zufallszahlen wurden positive Kontrolltests eingeschleust.

Die Auswertung erfolgte während der gesamten Studie durch denselben Untersucher (W.E.). Dieser las im täglichen Wechsel zuerst alle Haemoccult- und dann alle Haemotest-Briefchen, oder umgekehrt, ab. Nach den Angaben der Hersteller wurden bei Haemoccult zwei, bei Haemotest ein bis zwei Tropfen Entwicklerlösung auf jedes der Testfelder gebracht. Die Ablesung erfolgte nach 30 Sekunden und wurde nachmittags durchgeführt. Wenn das Tageslicht nicht ausreichte wurde künstliches Licht dazugeschaltet. Jede eindeutige Blaufärbung wurde als positiver Test bewertet. Die Ergebnisse der Auswertung wurden den Ärzten umgehend in einem Brief mitgeteilt.

Da auch die niedergelassenen Gastroenterologen an den anfallenden Nachuntersuchungen beteiligt sein wollten, war es nicht möglich, diese zentral in der Medizinischen Klinik Tübingen durchzuführen, wo annähernd gleichbleibende Untersuchungsbedingungen gewährleistet

gewesen wären. So blieb es den Patienten und Ärzten freigestellt, wo die weitere Diagnostik erfolgen sollte. Es wurde aber empfohlen, alle Patienten mit einem positiven Befund zu koloskopieren, wenn dies nicht möglich wäre, zumindest eine Rektoskopie und einen Kolonkontrasteinlauf durchzuführen, und wenn damit die Blutungsquelle noch nicht lokalisiert wäre, sollte auch der obere Gastrointestinaltrakt nachgesehen werden.

3 ERGEBNISSE

3.1 Testablesung

Die Farbentwicklung bei positivem Haemoccult-Test erfolgt meist unmittelbar nach Auftropfen der Entwicklerlösung. Bei starker Reaktion ist der blaue Farbton gut zu erkennen, er breitet sich schnell aus und überschreitet dabei meist die Grenzen der Stuhlproben. Die Erfassung schwächerer Reaktionen erfordert etwas größere Aufmerksamkeit, besonders wenn nur ein kleiner Farbfleck innerhalb der Stuhlprobe erscheint. Die Farbreaktion bleibt mindestens einige Minuten bestehen. Manchmal kommt es auch zu grünlichen Verfärbungen, die aber laut Hersteller als negativer Test zu bewerten sind.

Bei Haemotest läuft die Farbreaktion in ähnlicher Weise ab, der Farbkomplex besitzt hier jedoch eine größere Stabilität und ist auch nach Stunden noch deutlich sichtbar.

3.2 Testergebnisse

Von den 1043 endgültig in die Studie aufgenommenen Patienten hatten 40 (= 3,8 %) mindestens einen positiven Test. Bei 14 Patienten war sowohl Haemoccult als auch Haemotest positiv, bei je 13 Patienten

Tabelle 4. Vergleich der Testergebnisse von Haemoccult und Haemotest bei 1043 Patienten

		Haemotest positiv	negativ	Summe
Haemoccult	positiv	14	13	27 (2,6 %)
	negativ	13	1003	1016
	Summe	27 (2,6 %)	1016	1043 (100 %)

war nur einer der beiden Tests positiv. Damit hatten beide Tests eine übereinstimmende Positivitätsrate von 2,6 % (Tab. 4).

Die Häufigkeit positiver Tests war bei den Männern mit 4,5 % höher als bei den Frauen, wo nur 3,7 % der getesteten Personen ein positives Ergebnis hatten, und zeigte eine mit dem Alter der Patienten ansteigende Tendenz (Tab. 5).

Tabelle 5. Häufigkeit positiver Tests (Haemoccult oder Haemotest) nach Alter und Geschlecht der getesteten Personen

Alter	Männer		Frauen		Summe	
	getestet	positiv	getestet	positiv	getestet	positiv
45-49	22	2	209	5	231	7 (3,0 %)
50-54	36	-	183	4	219	4 (1,8 %)
55-59	46	1	159	8	205	9 (4,4 %)
60-64	21	-	127	3	148	3 (2,0 %)
65-69	25	2	75	6	100	8 (8,0 %)
70-74	36	2	53	1	89	3 (3,4 %)
75-79	12	1	25	3	37	4 (11 %)
80-84	3	1	8	1	11	2 (18 %)
85-89	1	-	2	-	3	- -
	202	9 (4,5 %)	841	31 (3,7 %)	1043	40 (3,8 %)

3.3 Nachuntersuchungen

Bedingung für die Teilnahme der niedergelassenen Ärzte war die Bereitschaft, alle Patienten mit positivem Testergebnis nachuntersuchen zu lassen. Außerdem wurden die Ärzte bei jeder Mitteilung von Stuhltestergebnissen nochmals an die Notwendigkeit einer vollständigen kolorektalen Untersuchung, d. h. Koloskopie oder Kolonkontrasteinlauf und Rektoskopie, erinnert. Falls nach einem ange-

messenen Zeitraum kein ausreichender Befund in der Medizinischen Klinik eingegangen war, wurden die Ärzte zweimal schriftlich und schließlich telephonisch um eine Vervollständigung der Diagnostik gebeten.

Trotz dieser Maßnahmen konnte nur bei 21 der 40 Patienten mit positivem Test eine vollständige Nachuntersuchung erreicht werden, wobei in 7 Fällen eine Koloskopie durchgeführt worden war. Bei 3 Patienten wurde nur eine partielle Kolondiagnostik und bei 16 Patienten wurde keine weitere Diagnostik betrieben.

Bei den 21 Patienten mit vollständiger Kolondiagnostik wurde in 2 Fällen ein kolorektales Karzinom und in 4 Fällen ein großes Adenom mit mindestens 1 cm Durchmesser gefunden (siehe Tab. 6). 3 weitere Patienten hatten eine Divertikulitis, 4 hatten Hämorrhoiden, 1 Patient hatte eine Proktitis. Bei 7 Patienten ergab die Untersuchung des Kolon und Rektums keinen pathologischen Befund, bei einem davon war eine Hiatushernie bekannt.

Bei allen 3 Patienten mit partieller Koloskopie wurden nur Hämorrhoiden gefunden.

Bei den 16 Patienten ohne Nachuntersuchung wurden verschiedene Gründe angegeben, warum auf eine weitere Diagnostik verzichtet worden war: Bei 8 Patienten war der Stuhltest bei einer Wiederholung negativ ausgefallen, das positive Ergebnis bei der ersten Testung wurde dann beispielsweise durch einen Diätfehler oder Menstruationsblut erklärt. 4 andere Patienten hatten von sich aus weitergehende Untersuchungen abgelehnt. Aus sonstigen Gründen waren 4 Patienten nicht untersucht worden, einer davon stand unter Kortikoidtherapie, bei einem anderen war ein Ulcus duodeni bekannt.

Somit konnte insgesamt bei 6 Patienten eine kolorektale Neoplasie gefunden werden, dies sind 0,58 % aller in die Studie aufgenommenen Personen. Durch beide Stuhltests gleichzeitig wurden 2 Patienten mit einem Karzinom und 1 Patient mit einem Adenom entdeckt (50 % der kolorektalen Neoplasien), durch Haemotest allein wurden 3 weitere Patienten mit Adenom (50 % der kolorektalen Neoplasien) gefunden.

Tabelle 6. Weiteres diagnostisches Vorgehen der Ärzte bei den Patienten mit positivem Test und Befunde der Nachuntersuchungen (alle Zahlen geben die jeweilige Anzahl der Patienten wieder)

	Haemoccult und Haemotest	nur Haemoccult	nur Haemotest
positive Tests	14	13	13
davon komplette kolorektale Untersuchung	10	5	6
Befunde:			
Karzinom	2	0	0
Adenom	1	0	3
Divertikulitis	0	2	1
Hämorrhoiden	1	2	1
Proktitis	1	0	0
o. B.	5	1	1
partielle Koloskopie			
Befund:			
Hämorrhoiden	0	1	2
keine weitergehende Diagnostik	4	7	5
Gründe:			
Testwiederholung mit negativem Ergebnis	2	2	4
Patient lehnt weitere Diagnostik ab	0	3	1
sonstige	2	2	0

3.4 Vergleich des Anteils falsch- bzw. richtig-positiver Testergebnisse

Falsch-positiv im Sinne des "Screening" sind positive Tests bei Patienten, bei denen weder ein kolorektales Karzinom noch ein Adenom über 1 cm Durchmesser gefunden wird. Eine kolorektale Neoplasie kann nur nach einer kompletten Untersuchung des Dickdarms ausgeschlossen werden. Deshalb kann nur bei den vollständig nachuntersuchten Patienten eine Aussage über falsch-positive Tests gemacht werden. Tabelle 7 stellt eine Vierfeldertafel dar, die für den Vergleich der beiden Tests zugrundegelegt wurde. Bezüglich des Anteils falsch- bzw. richtig-positiver Testergebnisse unter den vollständig nachuntersuchten Patienten ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$).

Tabelle 7. Vergleich des Anteils richtig- bzw. falsch-positiver Testergebnisse bei den vollständig nachuntersuchten Patienten, bei denen jeweils nur einer der beiden Stuhltests positiv war. Fisher's Exakter Test nicht signifikant ($p < 0,05$)

	richtig-positiv	falsch-positiv	
Haemoccult	0	5	5
Haemotest	3	3	6
	3	8	11

4 DISKUSSION

4.1 Screeninguntersuchungen mit Haemoccult

Seit den oben schon erwähnten ersten Arbeiten von Greegor (70), Glober u. Peskoe (52), Hastings (78) und Gnauck (53) wurde eine Vielzahl weiterer Screeningstudien mit dem Haemoccult-Test durchgeführt. Tabelle 8 zeigt eine Übersicht, wobei mit Ausnahme der kleineren Studien von Greegor (70) und Gnauck (53) nur Studien mit mindestens 1000 getesteten Personen berücksichtigt wurden. Die Tabelle enthält auch Teilergebnisse von drei großen kontrollierten Studien, die zur Zeit von den Arbeitsgruppen um Winawer (185,187, 188), Gilbertsen (49,50,51,131) und Hardcastle (76,77) durchgeführt werden. In einem Vergleich mit Kontrollgruppen, die nicht getestet werden, soll dort nachgewiesen werden, daß durch wiederholtes Screening mit Haemoccult die Mortalität an kolorektalen Karzinomen gesenkt werden kann. Alle drei Studien sind noch nicht abgeschlossen, in die Tabelle wurden lediglich die Ergebnisse des jeweils ersten "screen" aufgenommen (49,77,185).

Ein Vergleich dieser verschiedenen Screeninguntersuchungen wird dadurch erschwert, daß die Studien sich erheblich hinsichtlich wichtiger Faktoren, wie der Zusammensetzung der Testkollektive, der Testdurchführung und den Nachuntersuchungen, unterscheiden, und außerdem Einzelheiten oft unzureichend dokumentiert sind (188).

Vor einer Analyse der Ergebnisse sollen daher auch diese Einflußfaktoren dargestellt werden.

4.1.1 Zusammensetzung der Testkollektive

Alter

Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms ist stark altersabhängig. Bei Personen unter 40 Jahren kommen nur selten Dickdarmkarzinome vor (175). Zwischen dem 40. und dem 50. Lebensjahr steigt aber die Inzidenz steil an und verdoppelt sich dann mit jedem weiteren

Tabelle 8. Haemoccult-Screening nach kolorektalen Karzinomen

Jahr	Autor (Quelle)	Getestete Personen n	Auswahl[1]	Alter (ab)	Diät[2]	pos./ untersucht	pos. (%)	Karzinome/ Adenome n	pW(%)[3]	Entdeckungsrate[4]
1971	Greegor (70)	900	C	-	++/B	45/45	5,0	9/9	20/20	1,00
1974	Glober u. Peskoe (52)	1539	A	52	keine	400/32	25,7	3/3	9/9	0,19
1974	Gnauck (53)	815	A	50	+	27/27	3,3	1/13	4/48	0,12
1974	Hastings (78)	2625	B	-	++/B	159/51	6,1	5/-	10/-	0,19
1976	Durst et al. (32)	1125	A	45	+/B	65/39	5,8	4/4	10/10	0,36
1976	Kunz u. Siegel (107)	1082	C	27	+/B	32/30	3,0	8/1	27/3	0,74
1976	Ross u. Johnson (146)	1103	C	40	keine	70/50	6,3	4/-	8/-	0,36
1977	Gnauck (54)	6400	C	-	+	243/181	3,8	29/18	16/10	0,45
1977	Goodman (66)	1749	A	35	++/B	9/9	0,5	0/-	0/-	0,00
1977	Helfrich et al. (86)	8930	-	18	B	157/51	1,8	3/2	6/4	0,03

Anmerkungen:

1 - Auswahl der Testteilnehmer: A = persönliche Ansprache von bestimmten Bevölkerungsgruppen; B = freiwillige Teilnehmer nach öffentlichen Aufklärungs- und Werbeaktionen; C = ambulante oder stationäre Patienten.

2 - Diätvorschriften: ++ = streng fleischfreie Diät; + = nur bestimmte Fleischsorten verboten (z. B. rotes Fleisch, Tatar); B = ballaststoffreiche Kost.

3 - Prädiktiver Wert des positiven Haemoccult-Tests für kolorektale Karzinome/Adenome, berechnet für die nachuntersuchten Testpositiven.

4 - Anteil der Patienten mit nachgewiesenem Karzinom, bezogen auf die Gesamtzahl der getesteten Personen.

Tabelle 8. Haemoccult-Screening nach kolorektalen Karzinomen (Fortsetzung)

Jahr	Autor (Quelle)	Getestete Personen n	Aus-wahl[1]	Alter (ab)	Diät[2]	pos./ unter-sucht	pos. (%)	Karzinome/ Adenome n	pW(%)[3]	Entdek-kungs-rate[4]
1977	Miller u. Knight (125)	2332	B	20	keine	64/11	2,7	1/3	ɔ/27	0,04
1977	Warm et al. (176)	1400	C	45	keine	46/44	3,3	5/-	11/-	0,35
1978	Elwood et al. (36)	1690	-	55	++/B	58/53	3,4	2/-	4/-	0,12
1978	Frühmorgen u. Demling(7,46,47)	5016	-	-	+/B	136/117	2,7	11/26	9/22	0,22
1978	Gnauck (55)	1500	C	-	+/B	34/26	2,3	6/12	23/46	0,40
1978	Goodman (67)	2000	A	45	++/B	137/107	6,9	4/1	4/1	0,20
1978	Heeb u. Ahlvin (79)	3956	B	-	++/B	79/64	2,0	5/5	8/8	0,13
1978	Jorge et al. (99)	1150	C	30	+	52/52	4,5	7/4	14/8	0,61
1979	Bralow u. Kopel (16)	3008	B	40	keine	328/159	10,9	7/11	4/7	0,23
1979	Gilbertsen (49)	23000	B	50	++/B	525/475	2,3	42/-	9/-	0,18
1979	Gnauck (57)	2200	C	-	+/B	78/61	3,5	12/23	20/38	0,55
1979	Reddig (140)	3274	A	45	++	89/89	2,7	3/10	3/11	0,09
1979	Schüler u. Braungardt (152)	1000	C	-	keine	56/56	5,6	7/17	13/30	0,70
1979	Wechselberger u. Sfetsos (178)	1495	A	40	-	60/55	4,0	0/13	0/24	0,00
1979	Winawer (185)	4700	B	40	++/B	47/39	1,0	7/16	18/41	0,15
1980	Bertario et al. (12)	7231	-	-	-	139/139	1,9	16/13	12/9	0,22
1980	Chambers u. Morgan (24)	1160	B	40	++/B	68/58	5,9	3/13	5/22	0,26

Tabelle 8. Haemoccult-Screening nach kolorektalen Karzinomen (Fortsetzung)

Jahr	Autor (Quelle)	Getestete Personen n	Auswahl[1]	Alter (ab)	Diät[2]	pos./untersucht	pos. (%)	Karzinome/Adenome n	Karzinome/Adenome pW(%)[3]	Entdeckungsrate[4]
1980	Gnauck u. Thomas (64)	1600	C	45	+/B	43/26	2,7	6/14	23/54	0,38
1980	Kurnick et al. (108)	5420	B	-	keine	120/120	2,2	9/-	8/-	0,17
1980	Larkin (112)	5565	B	-	++/B	780/80	14,0	4/7	5/9	0,07
1980	Million et al. (126)	1179	A	40	-	32/32	2,7	3/3	6/9	0,17
1980	Moreaux (127)	12182	A	45	-	557/445	4,6	8/58	2/13	0,07
1980	Winchester et al. (193)	14074	B	-	++/B	617/369	4,4	30/40	8/11	0,21
1981	Farrands et al. (37)	2439	A	40	keine	124/121	5,1	4/8	3/7	0,16
1981	Feldman u. Allison (5,39)	10255	B	45	+/B	112/92	1,1	12/13	13/14	0,12
1981	Stuart et al. (170)	4498	B	-	++/B	234/137	5,2	13/31	10/23	0,29
1981	Uhlig et al. (172)	1310	A	40	keine	17/17	1,3	1/3	6/18	0,08
1981	Weiss et al. (179)	8784	C	-	+	347/301	4,0	35/77	12/26	0,40
1982	Gnauck (60)	3200	C	45	+/B	149/84	4,7	22/26	26/31	0,69
		4800	C	45	+/B	150/105	3,1	21/40	20/38	0,44
1982	Stremsdoerfer et al. (167)	2837	A	40	++	143/69	5,0	3/11	4/16	0,11
1983	Gnauck (61)	6100	C	-	+/B	225/145	3,7	27/64	19/44	0,44
1983	Hardcastle et al. (77)	3613	A	45	+/B	77/77	2,1	12/27	16/35	0,33
1983	Moriarty et al. (128)	3934	-	-	-	38/23	1,0	5/5	22/22	0,13

Tabelle 8. Haemoccult-Screening nach kolorektalen Karzinomen (Fortsetzung)

Jahr	Autor (Quelle)	Getestete Personen n	Aus-wahl[1]	Alter (ab)	Diät[2]	pos./ unter-sucht	pos. (%)	Karzinome/ Adenome n	pW(%)[3]	Entdek-kungs-rate[4]
1983	Siba (157)	3791	A	45	keine	97/97	2,6	6/18	6/19	0,16
1983	Sontag et al. (162)	2964	C	40	++/B	135/120	4,6	11/47	9/39	0,37
1984	Cummings et al. (27)	3822	B	-	+/B	107/90	2,8	7/10	8/11	0,18
1984	Elliot et al. (35)	3422	C	40	keine	99/32	2,9	12/15	38/47	0,35
1984	Lallemand et al. (111)	1776	A	40	B	26/24	1,5	1/9	4/38	0,06
1984	Otto u. Czeszak (136)	11440	C	-	keine	493/323	4,3	30/79	9/25	0,26
1985	Armitage et al. (6)	1304	A	45	-	40/37	3,1	3/-	8/-	0,23
1985	Ekelund et al. (34)	2422	A	53	-	270/254	11,1	1/55	0,4/22	0,04

Lebensjahrzehnt (186). Die Zahl der Karzinome, die in einem bestimmten Kollektiv nachgewiesen werden können, wird daher von der Altersverteilung der getesteten Personen abhängen. Die genaue Altersverteilung wird jedoch nur in wenigen Studien mitgeteilt (32,46,78, 125). In den übrigen Studien beschränken sich die Informationen meist auf die Angabe eines Mindestalters, für das häufig ein Alter zwischen 40 und 50 Jahren gewählt wurde (siehe Tab. 8).

In der vorliegenden Studie wurde das Mindestalter von 45 Jahren aus dem gesetzlichen Früherkennungsprogramm übernommen. Die unteren Altersgruppen waren besonders stark vertreten, zwei Drittel der Frauen und die Hälfte der Männer waren weniger als 60 Jahre alt. Diese Zahlen decken sich auch mit den Erfahrungen aus dem gesetzlichen Früherkennungsprogramm, wonach der Teilnahmegrad an den Untersuchungen in den unteren Altersgruppen noch relativ hoch ist, mit zunehmendem Alter aber stark zurückgeht, und wonach dieser Trend bei den Frauen besonders deutlich ausgeprägt ist (17,41,153). So hatten beispielsweise 1981 bei den 30- bis 50jährigen Frauen noch über 40 % der Berechtigten an den Untersuchungen teilgenommen, bei den über 75jährigen waren es dagegen nur 5,2 % (17).

Geschlecht

Kolorektale Karzinome kommen bei Männern etwas häufiger vor als bei Frauen (175). Bei den Screeningstudien dürfte daher auch die Geschlechtsverteilung eine gewisse Rolle spielen, zumindest dort, wo nur Frauen (66) oder nur Männer (32,52) getestet wurden.

In der vorliegenden Studie sind die meisten Tests von Frauenärzten eingesandt worden, und so haben die Frauen mit 81 % der getesteten Personen auch deutlich überwogen. Dies entspricht jedoch auch in etwa der unterschiedlichen Beteiligung am gesetzlichen Früherkennungsprogramm, die 1983 bei den Frauen mit 31 % der Berechtigten deutlich höher lag als bei den Männern, wo nur 13 % der Berechtigten an den Untersuchungen teilgenommen hatten (41).

Auswahl der Personen

Die getesteten Kollektive sind meist nicht repräsentativ für die Normalbevölkerung, sondern stellen je nach Art der Auswahl eine mehr oder weniger starke Selektion von Personen mit einer erhöhten Prävalenz an kolorektalen Neoplasien dar (30). Als Mechanismen konnen dafür beispielsweise eine erhöhte Teilnahmebereitschaft bei symptomatischen Patienten oder bei Personen mit malignen Erkrankungen in der Familien- oder Eigenanamnese in Frage kommen (30). Die Screeningstudien lassen sich nun, wie dies von Köbberling u. Windeler (106) vorgeschlagen wurde, je nach Auswahl der Testpersonen in verschiedene Gruppen zusammenfassen:

Die geringste Selektion ist bei den Arbeiten zu erwarten, wo eine bestimmte Bevölkerungsgruppe persönlich zur Testteilnahme aufgefordert wurde (Gruppe A - siehe Tab. 8), wie beispielsweise die Beschäftigten einzelner Betriebe (140,167,172,178), Patienten aus der Kartei von Allgemeinärzten (77,111,126,157), Mitglieder einer Krankenkasse (32) oder alle Einwohner einer kleinen Stadt (37).

In vielen Studien wurde eine breite Bevölkerung über öffentliche Aufklärungs- und Werbeaktionen in Rundfunk, Fernsehen, Zeitung und Plakaten zur Teilnahme an den Früherkennungsuntersuchungen aufgerufen (Gruppe B). Aufgrund der anonymen Ansprache dürfte die Selbstauswahl der Teilnehmer in diesen Studien einen größeren Einfluß haben, so daß hier auch mit einer etwas höheren Prävalenz an kolorektalen Karzinomen zu rechnen ist (106).

Eine noch höhere Prävalenz an Karzinomen ist dort zu erwarten, wo ambulante Patienten (35,54,55,57,60,61,64,70,146,162), stationäre Patienten (107,136,176) oder ausschließlich Patienten mit gastrointestinalen Symptomen (99,152,179) getestet wurden (Gruppe C).

Studien, bei denen keine eindeutige Zuordnung möglich war, oder bei denen die Angaben uber die Auswahl der Testpersonen unzureichend waren, wurden keiner dieser Gruppen zugeordnet.

Die vorliegende Studie dürfte, wie das bundesdeutsche Früherkennungsprogramm, am ehesten der Gruppe B zuzuordnen sein, wenn auch

einzelne Testteilnehmer, die nicht speziell zum Zweck der Früherkennungsuntersuchung, sondern aus anderen Gründen den Arzt aufgesucht hatten, als "ambulante Patienten" strenggenommen der Gruppe C zugeteilt werden müßten.

4.1.2 Testdurchführung

Testmaterial

Voraussetzung für eine Vergleichbarkeit der Screeningergebnisse ist natürlich auch eine gleichbleibende Empfindlichkeit des verwendeten Testmaterials.

Verschiedene Autoren weisen aber darauf hin, daß die Empfindlichkeit des Haemoccult-Tests mehrfach verändert wurde. So scheint das anfänglich verwendete Testmaterial, bei dem nur ein Probenloch pro Brief vorhanden war, eine zunächst höhere Empfindlichkeit besessen zu haben, die dann in den Jahren 1975/76 etwas herabgesetzt wurde (2,64). Mit Einführung der Zweiloch-Version, die 1977 in den USA unter der Bezeichnung "Hemoccult II" und 1978 in Europa in den Handel kam, scheint die Empfindlichkeit wieder etwas heraufgesetzt worden zu sein (57,191).

Keinen Unterschied in der Empfindlichkeit scheint es zwischen dem amerikanischen "Hemoccult"-Test und dem in Europa unter Lizenz hergestellten "Haemoccult"-Test zu geben (91,152). Diese Produktbezeichnungen wurden daher in der vorliegenden Arbeit, wie auch in der gesamten anderen Literatur, weitgehend synonym verwendet.

Diät

Große Unterschiede weisen die Studien hinsichtlich den Diätvorschriften auf (siehe Tab. 8). Während in manchen Studien Fleisch, Fisch und Geflügel grundsätzlich verboten war, wurde bei anderen lediglich empfohlen, peroxidasereiches "rotes" Fleisch, also vor

allem rohes Rindfleisch zu vermeiden. Nur in einzelnen Studien wurden zusätzlich Einschränkungen hinsichtlich peroxidasereichen Gemüsesorten wie Steckrüben und Meerrettich gemacht (5,27). Eine ballaststoffreiche Kost wurde dagegen fast in allen Studien empfohlen. In mehreren Studien war keine besondere Diät vorgeschrieben, bei einem Teil dieser Studien sollten aber positive Resultate durch eine Wiederholung des Tests, jetzt unter strengeren Diätvorschriften, nochmals überprüft werden (16,35,52,125,146).

Die streng fleischfreie Diät geht auf die Empfehlung Greegors zurück (70). Dieser hatte einen Verzicht auf Fleisch bei der Durchführung des Hemoccult-Tests für nötig gehalten, nachdem in einer ersten Untersuchungsreihe, ohne Diätvorschriften, fast ein Viertel der Patienten ein positives Testergebnis aufgewiesen hatten (70). Später räumte er allerdings ein, daß er dabei überempfindliches Testmaterial verwendet und die Farbreaktion zu großzügig interpretiert gehabt hatte (71).

Die meisten anderen Erfahrungen sprechen dafür, daß Nahrungshämoproteine nur in Ausnahmefällen zu einem positiven Haemoccult-Test führen. Es gibt zwar einzelne Berichte über falsch-positive Haemoccult-Tests nach dem Genuß von Blutwurst (109), rotem Fleisch (120) oder Tomaten (183), in anderen Untersuchungen konnte aber selbst nach größeren Mengen von rohem Rindfleisch (145,156), Tatar (38) und Steckrüben (18) keine positiven Tests erzielt werden. Die sorgfältigste Untersuchung zu diesem Thema ist die von Macrae et al. (120), der bei 172 gesunden Freiwilligen den Einfluß von Diätvorschriften auf das Ergebnis das Haemoccult-Tests überprüfte. Lediglich wenn täglich mindestens 250 g rohes Rumpsteak gegessen wurde, fand sich bei 1 von 51 Personen (2 %) ein positives Resultat, während nach Geflügel, Fisch, Schweinefleisch und verschiedenen Obst- und Gemüsesorten nie ein positiver Test beobachtet werden konnte.

Strenge Diätvorschriften werden daher auch beim gesetzlichen Früherkennungsprogramm für überflüssig gehalten (102).

In der vorliegenden Studie wurden die gelockerten Diätvorschriften

der Testhersteller übernommen, die lediglich größere Mengen an Blutwurst und Tatar verbieten. Daneben sollen reichlich Ballaststoffe zugeführt werden. Diese sollen durch den mechanischen Reiz, den sie auf die Darmwand ausüben, Blutungen bei Karzinomen verstärken und somit falsch-negative Tests verhindern (70). Dieser Effekt der schlackenreichen Kost konnte bis jetzt allerdings noch nicht bewiesen werden, denkbar wäre auch, daß die Ballaststoffe durch die Vermehrung des Stuhlvolumens eine zu starke Verdünnung des Hämoglobins bewirken (133).

Medikamente

Verschiedene Medikamente, wie Antirheumatika, Eisenpräparate, Antikoagulantien und Ascorbinsäure, können möglicherweise den Haemoccult-Test beeinflussen.

So sind von Salicylaten und anderen Antirheumatika gastrointestinale Blutungen als Nebenwirkungen bekannt (141). Nuklearmedizinische Untersuchungen haben gezeigt, daß Gabe von 2 - 4 g Aspirin/d auch bei Gesunden zu einem Blutverlust von 0,5 - 12 ml/d führen kann, und daß Blutungen bei vorhandenen gastrointestinalen Läsionen noch verstärkt werden können (73,117,138). Nach einer niedrigeren Dosis von 1,3 g Aspirin/d konnten allerdings bei Gesunden keine positiven Haemoccult-Tests beobachtet werden (132).

Dagegen wurde mehrfach über das Auftreten von falsch-positiven Haemoccult-Tests nach Einnahme oraler Eisenpräparate berichtet (116). Als Ursachen werden Blutungen infolge der Mukosairritation und eine direkte Beeinflussung der Guajakreaktion durch ausgeschiedene Eisensalze diskutiert (1,115).

Des weiteren wurde eine erhöhte Rate positiver Haemoccult-Tests auch nach Einnahme von Antikoagulantien beobachtet (104).

Als Ursache falsch-negativer Haemoccult-Tests kommt vor allem dem Vitamin C Bedeutung zu. Aus in-vitro-Untersuchungen ist bekannt, daß

Ascorbinsäure bereits in geringsten Konzentrationen von 5 - 10 mg/g Stuhl die Haemoccult-Reaktion unterdrücken kann (3,105,145). Kleine Mengen Ascorbinsäure werden bei oraler Gabe fast vollständig resorbiert, bei Einnahme größerer Mengen gelangt aber auch ein Teil davon in den Endstuhl, so daß bei einer Dosis von über 1,5 g Ascorbinsäure/d die Haemoccult-Reaktion vollständig gehemmt wird (97,98).

Da falsch-negative Reaktionen bei Screeninguntersuchungen besonders unerwünscht sind, wurde in vielen Studien ein Verzicht auf Vitamin-C-haltige Präparate empfohlen. Bezüglich der Einnahme anderer Medikamente wurden meist keine Einschränkungen gemacht, obwohl auch hier eine Beeinflussung der Screeningergebnisse nicht auszuschließen ist.

Lagerung

Wird der Haemoccult-Test nicht sofort nach dem Auftragen der Stuhlproben, sondern erst nach einer Lagerdauer von mehreren Tagen ausgewertet, muß, wohl vor allem als Folge eines bakteriellen Hämoglobinabbaus, mit einer verminderten Empfindlichkeit für den Nachweis von Blut im Stuhl gerechnet werden (43,89,129,168). So wurde beobachtet, daß ursprünglich schwach positive Reaktionen bereits nach 2 - 4 Tagen negativ ausfallen können, stark positive Reaktionen waren dagegen auch nach 10 Tagen noch reproduzierbar (44).

Bei den Screeningstudien ist zwischen dem Auftragen der Stuhlproben und der Auswertung der Testbriefchen immer ein Zeitverlust vorhanden, der nur in wenigen Studien unter 4 Tagen lag (185,193). In einem Fall wurde sogar von einer Lagerdauer bis zu 25 Tagen berichtet (27). Bei der Bewertung von Screeningergebnissen müssen daher auch unterschiedliche Lagerzeiten berücksichtigt werden.

Auch in der vorliegenden Studie war eine gewisse Verzögerung unvermeidlich, da die Tests nach der Durchführung erst an die Ärzte zurückgegeben und von diesen dann zur zentralen Auswertung in die

Klinik eingesandt wurden. Dennoch konnten 97 % aller 1454 eingesandten Tests innerhalb der vom Hersteller angegebenen Zeitgrenze von 12 Tagen nach dem Auftragen der ersten Stuhlprobe ausgewertet werden (87). Tests mit längerer Lagerdauer wurden von den weiteren Berechnungen ausgeschlossen.

Rehydration

Die Empfindlichkeit des Haemoccult-Tests kann dadurch gesteigert werden, daß man vor der Auswertung ein bis zwei Tropfen Wasser auf die Stuhlproben gibt, denn die peroxidatische Aktivität des Hämoglobins hängt von dem Feuchtigkeitsgehalt der untersuchten Stuhlproben ab (3,48).

Zum Ausgleich des Empfindlichkeitsverlusts, der bei Lagerung der Proben entsteht, wurde daher die regelmäßige Rehydration des Haemoccult-Tests vorgeschlagen (181) und in einzelnen Screeningstudien auch durchgeführt (16,24,67,86,193).

Allerdings wird durch die Rehydration gleichzeitig die peroxidatische Aktivität anderer Hämoproteine gesteigert (44). So hatten in der oben schon erwähnten Untersuchung von Macrae et al. (120), wenn die Stuhlproben rehydriert wurden, nach dem Genuß von rohem Rindfleisch immerhin 22 % der Versuchspersonen, nach Obst und Gemüse 5,7 % und selbst nach einer streng peroxidasearmen Diät immer noch 3,8 % einen positiven Haemoccult-Test.

Bei einer Rehydration des Haemoccult-Tests muß daher auch mit einer deutlich erhöhten Rate falsch-positiver Testergebnisse gerechnet werden.

Interpretation

Ein wichtiger, aber besonders schwer abzuschätzender Faktor stellt die Interpretation der Guajak-Reaktion dar. Angaben, wonach beispielsweise in einer Studie selbst fragliche Farbreaktionen (37), in

einer anderen dagegen erst Farbflecken mit mindestens 5 mm Durchmesser als positiv gewertet wurden (46), weisen auf große Unterschiede zwischen den einzelnen Studien hin. Aber auch dort, wo die Herstellerrichtlinien berücksichtigt wurden, wonach jede eindeutige Blaufärbung als positives Resultat zu werten ist, ist keine einheitliche Interpretation gewährleistet, da die Meinungen verschiedener Untersucher daruber auseinandergehen können, welche Reaktionen eine "eindeutige Blaufärbung" darstellen und welche nicht.

Um zumindest innerhalb der vorliegenden Studie eine annähernd gleichbleibende Interpretation zu erreichen, sollten die Tests während der gesamten Studie durch denselben Untersucher ausgewertet werden.

4.1.3 Positivitätsrate

Ein Vergleich der 52 Studien in Tabelle 8 zeigt große Unterschiede in der Häufigkeit positiver Testresultate, es wurden dabei Werte zwischen 0,5 % und 25,7 % erreicht.

Die Positivitätsrate lag jedoch nur in 7 Studien über 6,0 %: Darunter waren 4 Studien, bei denen positive Resultate durch eine Wiederholung der Stuhltestung nochmals bestätigt werden sollten (16,52, 112,146), bei einer Arbeit waren die Stuhlproben rehydriert worden (67), Hastings (78) hatte noch Testmaterial mit einer höheren Empfindlichkeit verwendet, die Positivitätsrate von 11,1 % bei Ekelund et al. (34) kann allerdings nur mit einer großzügigen Interpretation der Farbreaktion erklärt werden.

Bei einer einzigen Studie lag die Positivitätsrate unter 1,0 % (66). Als Ursachen für diese niedrige Quote werden dort eine lange Lagerdauer der Proben, eine reichliche Vitamin-C-Einnahme und die Zusammensetzung des Testkollektivs aus fast nur asymptomatischen Personen vermutet (66).

Bei mehreren Faktoren konnte ein Einfluß auf die Höhe der Positivitätsrate direkt beobachtet werden.

So findet sich bei den Männern meist eine etwas höhere Positivitätsrate als bei den Frauen (47,78), was auch in der vorliegenden Studie bestätigt werden konnte.

Die Positivitätsrate steigt mit dem Alter der getesteten Personen an (47,187). Auch in der vorliegenden Studie war die Positivitätsrate bei den 80- bis 84jährigen beispielsweise sechsmal so hoch wie bei den 45- bis 49jährigen Personen. Als Ursachen dafür dürften neben der höheren Inzidenz an kolorektalen Neoplasien auch die mit dem Alter zunehmende Häufigkeit anderer blutender Darmerkrankungen, wie beispielsweise Divertikulose, in Frage kommen.

Einen deutlichen Einfluß auf die Höhe der Positivitätsrate hat auch die Empfindlichkeit des verwendeten Testmaterials. So hatten Winawer et al. (191) mit der Einloch-Version des Hemoccult-Tests eine Positivitätsrate von 1,0 % erzielt, die nach Einführung des Hemoccult-II-Tests auf 3,7 % angestiegen war. Die Rehydration der Stuhlproben führte dann zu einer weiteren Steigerung der Positivitätsrate auf 5,4 %.

Eine lange Lagerdauer führt dagegen zu einer Verminderung der Positivitätsrate. So wurde, bei vergleichbaren Kollektiven, in einer Gruppe, bei der die Tests sofort ausgewertet wurden, eine Positivitätsrate von 1,7 % gefunden, während in einer anderen Gruppe, bei der durch Postversand der Proben ein größerer Zeitverlust entstanden war, nur 0,24 % positive Tests erzielt wurden (113).

Etwas schwieriger ist es abzuschätzen, wie stark die Positivitätsrate von Diätvorschriften beeinflußt wird.

Die Ergebnisse der Studien mit Testwiederholung scheinen für einen deutlichen Einfluß der Diät zu sprechen. Während die Positivitätsrate dort bei der ersten, ohne Diät durchgeführten Testung häufig über 6,0 % lag, konnte bei der Nachtestung unter Diät oft nur bei weniger als einem Drittel der Testpositiven das Ergebnis bestätigt werden (16,35,52,125,146). Allerdings muß die Einführung der Diät nicht die einzige Ursache für den Rückgang der Positivitätsrate gewesen sein. So ist durchaus möglich, daß die Tests bei der ersten

Reihe, da die Ergebnisse nochmals überprüft werden sollten, etwas großzügiger interpretiert worden waren. Andererseits können die negativen Resultate bei der zweiten Testung ihre Ursache in einer intermittierenden Blutung oder einer mangelnden Reproduzierbarkeit des Haemoccult-Tests haben (133). Damit lassen sich auch die Ergebnisse der Screeningstudie von Larkin (112) erklären, der in der ersten Testreihe, trotz Diät, eine Positivitätsrate von 14,0 % erreichte, bei der Nachtestung jedoch nur in 12 % der Fälle das Ergebnis bestätigen konnte.

Auch die relativ niedrigen Positivitätsraten zwischen 2,6 % und 5,1 % bei anderen Arbeiten ohne diätetische Einschränkungen (37,108, 136,157,176) sprechen für einen eher geringen Einfluß der Diätvorschriften auf die Höhe der Positivitätsrate.

Bei dieser Vielzahl von Einflußfaktoren ist die große Streubreite bei den in den verschiedenen Studien erzielten Positivitätsraten nicht verwunderlich. Als Ursache für besonders hohe Positivitätsraten scheinen vor allem die Rehydration der Stuhlproben und, besonders bei den Studien mit Testwiederholung, eine großzügige Interpretation der Farbreaktion in Frage zu kommen. Sieht man von den Arbeiten mit Rehydration oder Testwiederholung ab, so kann man feststellen, daß die Positivitätsrate bei den Patientenkollektiven der Gruppen A und B meist zwischen 1,0 % und 4,0 % lag, während bei den Patienten der Gruppe C meist Werte zwischen 3,0 % und 6,0 % erreicht wurden.

Die in der vorliegenden Studie mit Haemoccult erzielte Positivitätsrate von 2,6 % liegt somit durchaus in dem für dieses Vorsorgekollektiv zu erwartenden Bereich.

Im Rahmen des gesetzlichen Früherkennungsprogramms wurden dagegen etwas niedrigere Positivitätsraten von 0,9 % bis 2,0 % gefunden, die vor allem durch Schwierigkeiten bei der Interpretation der Testreaktion erklärt wurden (17,135).

4.1.4 Nachuntersuchungen

Zwischen 8 % und 100 % der Patienten mit positivem Test wurden bei den in der Tabelle 8 aufgeführten Studien einer weiteren Diagnostik zugeführt. Die höchste Nachuntersuchungsfrequenz von meist über 80 % findet sich dort, wo die Diagnostik zentral in einer Klinik durchgeführt wurde (z. B. 24,37,49,77,108,185). Niedrigere Werte finden sich in den Studien, bei denen Hausärzte oder andere niedergelassene Ärzte für die Nachuntersuchungen zuständig waren, hier lag die Nachuntersuchungsfrequenz nur bei 32 - 81 % (32,67,78,79,193). Bei den Studien mit Testwiederholung lag die Teilnahmequote an der zweiten Testung bei 66 - 100 %, davon hatten 12 - 83 % einen zweiten positiven Test, von denen schließlich 60 - 100 % einer weiteren Diagnostik zugeführt wurden, so daß sich für die Patienten, die anfangs einen positiven Test hatten, nur eine Nachuntersuchungsfrequenz von 8 - 49 % ergibt (16,35,52,112,125).

Neben der Nachuntersuchungsfrequenz interessieren aber auch die bei den Nachuntersuchungen verwendeten Methoden. Von diesen weist die Koloskopie die höchste Trefferquote für den Nachweis von kolorektalen Neoplasien auf (50,92,130,187). Mit dem parallel zur Koloskopie durchgeführten Kolondoppelkontrast-Röntgenverfahren konnten dagegen bei der Screeningstudie von Winawer et al. (187) nur 47 % aller Adenome über 0,5 cm Durchmesser und 92 % aller Karzinome erfaßt werden. Vor allem Karzinomfrühstadien, kleine Polypen und Sigmapolypen bei gleichzeitiger Divertikulose können der Röntgendiagnostik entgehen (50,77,130,165). Der Einfachkontrasteinlauf erscheint aufgrund seiner geringen Sensitivität für die Diagnostik bei kolorektalen Neoplasien als unzureichend (49).

Nur in wenigen Studien sollten jedoch alle Patienten mit positivem Test durch eine Koloskopie weiter untersucht werden (46,49,152,162, 176,185). In den anderen Studien war eine Koloskopie entweder überhaupt nicht oder nur wahlweise neben anderen Methoden wie Rektoskopie, flexibler Sigmoidoskopie und Röntgenuntersuchungen im Einfach- oder Doppelkontrastverfahren vorgesehen. Dabei wurde aber nur selten angegeben, wie oft diese Verfahren jeweils angewandt und

wieviele Patienten komplett untersucht worden waren. In zwei Studien, bei denen diese Zahlen angegeben wurden, lag die Koloskopiehäufigkeit nur bei 17 % bzw. 3 %, und eine vollständige kolorektale Diagnostik war nur bei 67 % bzw. 33 % der untersuchten Patienten durchgeführt worden (27,193).

In der vorliegenden Studie konnte bei den Patienten mit positivem Haemoccult-Test nur eine Nachuntersuchungsfrequenz von 56 % erreicht werden. Sie liegt damit aber in der Größenordnung, die auch bei anderen Studien mit auswärtigen Ärzten beobachtet wurde. Auch beinhaltet diese Zahl ausschließlich Patienten mit vollständiger Nachuntersuchung, und die Koloskopiehäufigkeit lag immerhin bei 33 %.

4.1.5 Prädiktiver Wert

Der prädiktive Wert eines Screeningtests gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der aus dem Vorliegen eines positiven Testresultats auf das Vorliegen der gesuchten Erkrankung geschlossen werden kann (19,151, 154). Der prädiktive Wert des Haemoccult-Tests stellt somit den Anteil der Patienten mit Karzinom oder Adenom an den Testpositiven dar. Da aber nur bei den nachuntersuchten Patienten eine Aussage über das Vorliegen der gesuchten Erkrankung gemacht werden kann, kann der prädiktive Wert auch nur für die nachuntersuchten Testpositiven angegeben werden.

In den vorliegenden Screeningstudien hatten nun die Nachuntersuchungen der Testpositiven in 0 - 38 % der Fälle ein kolorektales Karzinom und in 1 - 54 % der Fälle ein kolorektales Adenom ergeben (Tab. 8). Für kolorektale Neoplasien insgesamt ergab sich ein prädiktiver Wert zwischen 5 % und 85 %.

Der prädiktive Wert hängt von der Empfindlichkeit des verwendeten Testmaterials ab. Je empfindlicher das Testmaterial und je höher die Positivitätsrate, desto niedriger war der prädiktive Wert. So wurde beispielsweise in der Studie von Winawer et al. (187) mit dem alten Hemoccult-Test ein prädiktiver Wert für kolorektale Neoplasien von 50 %, mit Hemoccult II 44 % und nach Rehydration nur noch 19 % gefunden.

Der prädiktive Wert wird aber nicht nur von den Eigenschaften des Tests selbst, sondern auch von der Prävalenz der gesuchten Erkrankung im Testkollektiv bestimmt (154). So lag der prädiktive Wert für Karzinome bei den relativ unausgewählten Kollektiven der Gruppe A meist zwischen 2 % und 8 % und bei der Gruppe B meist zwischen 5 % und 10 %. Bei den höher selektierten Kollektiven der Gruppe C erreichte der prädiktive Wert dagegen meist Werte zwischen 11 % und 27 %. Ebenso dürfte die mit dem Alter zunehmende Häufigkeit kolorektaler Neoplasien die Ursache für die von Winawer et al. (187) beobachtete Steigerung des prädiktiven Wertes von 27 % bei den 40- bis 49jährigen Patienten auf bis zu 52 % bei den über 70jährigen sein.

Beim Vorhersagewert für Adenome finden sich dagegen kaum Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen, die Ergebnisse werden vermutlich von anderen Faktoren stärker überlagert. So spielt besonders bei den Adenomen auch die Genauigkeit der Nachuntersuchungen und ihrer Dokumentation eine wichtige Rolle. Ein prädiktiver Wert von über 25 % wurde fast nur in Studien gefunden, wo bei allen Testpositiven eine Koloskopie (35,152,162,185) oder zumindest eine Sigmoidoskopie (77) durchgeführt wurde. Des weiteren war bei den Adenomen die Zielkrankheit nicht immer gleich definiert. Im Allgemeinen wurde nur nach größeren Adenomen mit einem Durchmesser von mindestens 1 cm gefahndet, da bei kleineren Adenomen die Entartungstendenz nur gering ist (88,192). In manchen Studien wurden aber auch kleinere Adenome bei den Ergebnissen dazugerechnet, und manchmal wurden unter der Bezeichnung "Polypen" auch andere, nicht-neoplastische Darmwandveränderungen subsummiert. Wenn man dann nur die Adenome mit mindestens 1 cm Durchmesser betrachtet, so ergibt sich beispielsweise bei der Studie von Lallemand et al. (111) anstatt 38 % nur noch ein prädiktiver Wert von 13 %.

Abgesehen von diesen besonderen Fällen lag der prädiktive Wert für Adenome in den übrigen Studien meist zwischen 8 % und 25 %.

Eine Ausnahme bilden hier die Arbeiten von Gnauck (55,57,60,61,64), der bei Untersuchungen an ambulanten Patienten der Deutschen Klinik für Diagnostik in Wiesbaden einen prädiktiven Wert von 31 - 54 % für Adenome mit mindestens 1 cm Durchmesser erreichte. Als Nachuntersu-

chungsmethoden waren dabei Rektoskopie und Kolon-Doppelkontrast oder Koloskopie zum Einsatz gekommen, wobei allerdings die Koloskopiehäufigkeit nicht angegeben wurde. Neben einer sorgfältigen Dokumentation kann als Ursache für diese hohen prädiktiven Werte auch eine besonders hohe Selektion der Patienten in Frage kommen, da mitgeteilt wurde, daß diese zum Teil schon außerhalb der Klinik einen positiven Test aufgewiesen hatten und zur gezielten gastrointestinalen Untersuchung überwiesen worden waren (55,64). Möglicherweise wird der prädiktive Wert aber auch durch die relativ niedrige Nachuntersuchungsfrequenz von 56 - 78 % etwas überschätzt, denn es kann davon ausgegangen werden, daß Personen, bei denen neben einem positiven Stuhltest weitere Verdachtsmomente für eine Erkrankung voliegen, eher nachuntersucht werden als beispielsweise völlig beschwerdefreie Personen, und daß daher der Anteil der Erkrankten unter den nachuntersuchten Testpositiven höher ist als unter den Testpositiven insgesamt (106).

In mehreren Studien wurde die Zahl der entdeckten Adenome nicht angegeben, oder es wurde nur die Zahl der Befunde, nicht aber die Zahl der Adenompatienten mitgeteilt, so daß dort kein prädiktiver Wert errechnet werden konnte (6,36,49,66,78,108,146,176).

In der vorliegenden Studie läßt sich für den Haemoccult-Test ein prädiktiver Wert für kolorektale Karzinome von 13 % ermitteln. Verglichen mit anderen Studien der Gruppe B liegt dieser Wert etwas über dem Durchschnitt, dies kann aber auch auf einer Fehleinschätzung als Folge der niedrigen Nachuntersuchungsfrequenz beruhen. Dagegen ist der prädiktive Wert für Adenome mit 7 % eher etwas niedrig, hier können sich Unzulänglichkeiten bei der Ausführung und Dokumentation der dezentral durchgeführten Abklärungsdiagnostik ausgewirkt haben.

4.1.6 Weitere Befunde

Neben kolorektalen Neoplasien wurden bei der Abklärung von positiven Haemoccult-Testergebnissen gelegentlich auch andere Malignome des

Verdauungstrakts, wie beispielsweise Magenkarzinome, gefunden (49,52,176,185). Die häufigsten Befunde der Nachuntersuchungen stellten jedoch nicht-maligne gastrointestinale Erkrankungen dar, allen voran Hämorrhoiden und Divertikulose, die sich bei etwa 35 - 55 % der Testpositiven nachweisen ließen (5,27,32,37,70,112,176,178).

Bei ungefähr 10 - 30 % der Testpositiven konnte keine Erkrankung gefunden werden (5,27,37,52,70,112,176,178). Daraus kann aber nicht geschlossen werden, daß bei all diesen Personen, beispielsweise durch Nahrungshämoproteine verursachte, falsch-positive Testreaktion vorliegen. Der Anteil der Patienten ohne nachweisbare Blutungsquelle hängt nämlich stark von Art und Umfang der Nachuntersuchungsmethoden ab. So konnten Warm et al. (176) durch regelmäßigen Einsatz der Koloskopie und Untersuchung auch des oberen Gastrointestinaltrakts bei 93 % der Haemoccult-Testpositiven eine Blutungsquelle diagnostizieren. Außerdem ist es selbst nach einer manifesten Rektalblutung nicht immer möglich, die Blutungsquelle aufzuspüren (171). Andererseits ist der Befund einer potentiellen Blutungsquelle kein Beweis dafür, daß diese zum Zeitpunkt der Testdurchführung auch ausreichend geblutet hat. Falsch-positive Reaktionen können sich daher auch unter den positiven Tests bei Patienten mit diagnostizierter Blutungsquelle befinden.

Unabhängig davon, ob nun eine andere Blutungsquelle gefunden wurde oder nicht, stellen alle positiven Tests bei Personen, die nicht an einem kolorektalen Karzinom oder Adenom erkrankt sind, falsch-positive Tests im Sinne des "Screening" dar.

4.1.7 Entdeckungsrate

Insgesamt konnte bei 0,00 - 1,00 % der getesteten Personen ein kolorektales Karzinom nachgewiesen werden (siehe Tab. 8).

Die Entdeckungsrate war am höchsten bei Studien der Gruppe C, sie lag hier meist zwischen 0,35 % und 0,75 %. In den Studien der Gruppe B konnte dagegen nur bei 0,10 - 0,30 % und in der Gruppe A bei 0,04 - 0,20 % der Teilnehmer ein Karzinom diagnostiziert werden.

Diese Unterschiede dürften vor allem auf die niedrigere Prävalenz der Karzinome in den Kollektiven der Gruppe A und B zurückzuführen sein, da sich die Gruppen bezüglich anderer Faktoren, die möglicherweise die Entdeckungsrate beeinflussen können, wie Testmaterial, Lagerdauer, Rehydration, Nachuntersuchungsfrequenz und -methoden, nur wenig unterscheiden. So war beispielsweise die durchschnittliche Nachuntersuchungsfrequenz bei den Arbeiten der Gruppe C mit 73 % nur unwesentlich höher als in der Gruppe A, wo durchschnittlich 70 % der Personen mit positivem Test nachuntersucht wurden.

Die Entdeckungsraten hängen aber auch davon ab, ob zuvor schon einmal ein Screening durchgeführt wurde oder nicht, denn bei Wiederholungsuntersuchungen sind die Entdeckungsraten meist niedriger als bei Erstuntersuchungen (41,185). Da die Studien der Tabelle 8 meist Erstuntersuchungen darstellen, muß bei Programmen mit regelmäßigem Screening mit niedrigeren Entdeckungsraten gerechnet werden (30).

Auch beim bundesdeutschen Früherkennungsprogramm lag die durchschnittliche Entdeckungsrate nur bei 91 Kolon- und Rektumkarzinomen pro 100 000 Untersuchungen, also bei 0,091 % (41). Möglicherweise beruht diese niedrige Rate aber eher darauf, daß trotz der verbesserten Dokumentation nicht alle diagnostizierten Fälle erfaßt wurden, denn selbst bei den Erstuntersuchungen wurde nur eine Entdeckungsrate von 0,108 % erreicht. In dem vergleichbaren Kollektiv der vorliegenden Untersuchung konnte dagegen immerhin eine Entdeckungsrate von 0,19 % erzielt werden, die damit auch den Ergebnissen der anderen Studien aus der Gruppe B entspricht.

4.1.8 Zusammenfassung

Die mit dem Haemoccult-Test durchgeführten Screeningstudien stellen eine recht heterogene Gruppe mit großen Unterschieden in der Zusammensetzung der jeweiligen Testkollektive, den Modalitäten der Stuhltestung und den Nachuntersuchungen dar. Es wurden daher auch sehr unterschiedliche Ergebnisse erzielt, wobei diese besonders bei den Untersuchungen an ambulanten oder stationären Patienten von denen der übrigen Studien abweichen. Dies dürfte vor allem durch

eine stärkere Selektion von Tumorpatienten in diesen Kollektiven bedingt sein, worauf auch die dort beobachteten hohen Entdeckungsraten für kolorektale Karzinome hinweisen.

Bei der Mehrzahl der Studien waren, nach persönlicher oder allgemeiner Aufforderung, freiwillige Vorsorgepatienten getestet worden. Bei diesen relativ unausgewählten Kollektiven hatten meist 1 - 4 % der getesteten Personen ein positives Resultat, höhere Positivitätsraten waren im Allgemeinen die Folge von Besonderheiten bei der Testdurchführung, wie Testwiederholung oder Rehydration. Die positiven Tests waren in 2 - 10 % der Fälle durch ein kolorektales Karzinom und in ungefähr 8 - 25 % der Fälle durch ein Adenom bedingt, wobei dieser prädiktive Wert vor allem von der Empfindlichkeit des Testmaterials und der Prävalenz der Neoplasien im untersuchten Kollektiv abhängt, besonders bei den Adenomen hat auch die Genauigkeit der Nachuntersuchungen einen großen Einfluß. Bei den übrigen Testpositiven ließen sich am häufigsten Hämorrhoiden oder eine Divertikulose nachweisen. Die Entdeckungsrate für kolorekale Karzinome lag meist zwischen 0,04 - 0,30 % der Testteilnehmer.

Die Ergebnisse der vorliegenden Feldstudie entsprechen weitgehend den allgemeinen Erfahrungen. Es fällt lediglich die niedrige Nachuntersuchungsfrequenz von 56 % der Testpositiven auf, ähnliche Werte wurden jedoch auch bei anderen Studien mit niedergelassenen Ärzten beobachtet.

4.2 Vergleich Haemoccult - Haemotest

Während andere chemische Okkultbluttests schon mehrfach in Screeningstudien mit Haemoccult verglichen wurden (40,55,57,60,64,113, 152), war die vorliegende Feldstudie für den neu eingeführten Haemotest die erste Untersuchung dieser Art.

Durch die Paralleltestung sollten gleiche äußere Bedingungen für beide Tests gewährleistet werden. Die übereinstimmende Positivitätsrate von 2,6 % sowohl bei Haemoccult als auch bei Haemotest läßt daher auf eine ähnliche Empfindlichkeit beider Testmaterialien

schließen. Allerdings waren nur bei 14 Patienten beide Tests gleichzeitig positiv, während bei 13 Personen nur Haemoccult und bei 13 anderen nur Haemotest ein positives Resultat ergeben hatte. Diese diskordanten Ergebnisse sind wohl vor allem auf eine inhomogene Verteilung der Peroxidaseaktivität in den untersuchten Stuhlproben zurückzuführen (145). Wollte man auch diesen Störfaktor ausschalten, dann müßten die Stuhlproben vor der Verteilung auf die beiden Testmaterialien homogenisiert werden. Die Untersuchungsbedingungen würden dann aber kaum noch den üblichen Anwendungsbedingungen entsprechen.

Für das Okkultblutscreening im Rahmen des gesetzlichen Früherkennungsprogramms wurden als Zielbefunde kolorektale Karzinome und große Adenome mit mindestens 1 cm Durchmesser definiert (103). Durch Haemotest konnten nun 2 Karzinome und 4 große Adenome aufgespürt werden, während Haemoccult zwar auch bei den beiden Karzinomen, aber nur bei einem der Adenome ein positives Resultat ergeben hatte. Ein statistischer Vergleich der beiden Tests bezüglich der Häufigkeit der entdeckten kolorektalen Neoplasien, wie er von Michaelis (124) vorgeschlagen wurde, ist hier allerdings nicht möglich, da bei beiden Tests nur ein Teil der Testpositiven nachuntersucht wurde, und daher die wirkliche Anzahl der kolorektalen Neoplasien bei den Testpositiven nicht bekannt ist.

Daher kann auch die Gesamthäufigkeit der falsch-positiven Testresultate nicht angegeben werden, sondern es kann nur die Anzahl falsch-positiver Tests bei den vollständig nachuntersuchten Patienten verglichen werden. Diese lag mit 10 Fällen bei Haemotest etwas niedriger als bei Haemoccult, wo in 12 Fällen bei den Nachuntersuchungen keine kolorektale Neoplasie gefunden werden konnte.

Für die vollständig nachuntersuchten Patienten läßt sich auch der prädiktive Wert der beiden Tests ermitteln. So kann beim Haemoccult-Test ein prädiktiver Wert für kolorektale Neoplasien von 20 % und bei Haemotest ein Wert von 38 % errechnet werden. Da dieser prädiktive Wert ein Verhältnis zweier Größen angibt, wird er, im Gegensatz zur Anzahl der entdeckten Zielbefunde und der falsch-positiven Tests, nicht direkt von der Zahl der Nachuntersuchungen

beeinflußt. Da außerdem der Unterschied in der Nachuntersuchungsfrequenz zwischen den beiden Tests nur gering ist, erscheint ein statistischer Vergleich bezüglich des prädiktiven Werts durchaus möglich.

Für diesen Vergleich wurde in einer Vierfeldertafel der Anteil richtig- bzw. falsch-positiver Testresultate bei den Patienten, bei denen jeweils nur einer der beiden Tests positiv ausgefallen war, gegenübergestellt (siehe Tab. 7). Diese Patientengruppen sind geeignet, Unterschiede in Bezug auf den Vorhersagewert beider Tests aufzuzeigen. Da die Vierfeldertafel nur unabhängige Daten enthält, konnte der Fisher's Exakter Test angewandt werden. Es zeigte sich, daß der in dieser Studie beobachtete Unterschied hinsichtlich des Vorhersagewerts der beiden Tests statistisch nicht signifikant war.

Von den anderen chemischen Okkultbluttests wurde hemoFEC am häufigsten mit Haemoccult verglichen (40,55,57,60,152). Die Positivitätsrate war zwar in all diesen Studien bei hemoFEC etwas niedriger als bei Haemoccult, der Unterschied war allerdings statistisch nie signifikant. Auch bezüglich der Häufigkeit der entdeckten kolorektalen Neoplasien schnitten die beiden Tests in allen Studien nahezu gleich ab.

Mit dem empfindlicheren Haemoscreen-Testmaterial wurde bei der Testung von 1600 Patienten in 71 Fällen ein positives Resultat erzielt, mit Haemoccult dagegen nur in 43 Fällen (64). Die Positivitätsrate war damit bei Haemoscreen fast doppelt so hoch wie bei Haemoccult. Durch Haemoscreen konnten aber mit 23 kolorektalen Neoplasien gegenüber 20 bei Haemoccult nur wenig mehr Zielfälle entdeckt werden, die höhere Positivitätsrate bei Haemoscreen war somit vor allem durch einen höheren Anteil falsch-positiver Tests bedingt.

Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei Fecatest beobachtet, durch den in zwei Vergleichsstudien bei 75 bzw. 1286 Patienten 5 bzw. 6 Karzinome entdeckt werden konnten, gegenüber jeweils 3 mit Haemoccult. Die Positivitätsrate war jedoch in beiden Fällen bei Fecatest mehr als doppelt so hoch wie bei Haemoccult (40,113).

Diese Studien zeigen somit, daß mit den empfindlicheren Testmaterialien zwar mehr kolorektale Neoplasien gefunden werden können, daß dies aber gleichzeitig mit einer unverhältnismäßig hohen Steigerung der Positivitätsrate verbunden ist. Aufgrund der damit verbundenen unnötigen Belastungen für die Patienten und den Kosten durch die Folgediagnostik erscheinen diese Tests für ein Massenscreening ungeeignet (64).

Für Tests, die im Rahmen des gesetzlichen Früherkennungsprogramms zum Einsatz kommen sollen, wird daher gefordert, daß mit diesen bei einer nicht voruntersuchten unausgelesenen Bevölkerung über 45 Jahren nicht mehr als 1 - 4 % positive Resultate gefunden werden, wie dies mit Haemoccult oder hemoFEC der Fall ist (102). In der vorliegenden Feldstudie konnte gezeigt werden, daß diese Bedingung auch von Haemotest erfüllt wird.

Des weiteren wird verlangt, daß mit einem neuen Test nicht weniger Zielbefunde entdeckt und nicht mehr falsch-positive Resultate bewirkt werden sollen als mit einem bekannten Testmaterial (103). Durch Haemotest konnte in der vorliegenden Studie, bei einer etwas kleineren Zahl falsch-positiver Resultate, sogar eine größere Anzahl kolorektaler Neoplasien entdeckt werden als durch Haemoccult. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse wird allerdings durch die geringe Nachuntersuchungsfrequenz bei den Testpositiven etwas eingeschränkt. Zumindest bezüglich des prädiktiven Wertes konnte aber eine statistische Aussage getroffen werden. Auch hier war der Unterschied zwischen den beiden Tests gering und statistisch nicht signifikant.

Als Ergebnis der vorliegenden Vergleichsuntersuchung läßt sich somit feststellen, daß eine Überlegenheit eines der beiden Testsysteme nicht nachgewiesen werden konnte. Es muß vielmehr davon ausgegangen werden, daß die beiden Tests weitgehend vergleichbare Eigenschaften für das Screening nach kolorektalen Neoplasien besitzen.

4.3 Sensitivität und Spezifität der Guajak-Tests

Sensitivität und Spezifität stellen die entscheidenden Parameter für die Eigenschaften eines Screeningtests dar (151). Die Eignung der Guajak-Tests für das Screening nach kolorektalen Neoplasien läßt sich daher nur dann richtig beurteilen, wenn man ihre Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von kolorektalen Neoplasien kennt.

Für die Bestimmung der Sensitivität eines Screeningtests muß sowohl die Zahl der entdeckten Zielfälle, also die der richtig-positiven Tests, als auch die Zahl der Kranken, die durch den Test nicht erfaßt wurden, also die der falsch-negativen Tests, bekannt sein. Bei den üblichen Screeningstudien werden falsch-negative Tests jedoch entweder nicht oder nur zum Teil erfaßt, nämlich dann, wenn nur diejenigen falsch-negativen Karzinomfälle berücksichtigt werden, die durch Verlaufsbeobachtungen der testnegativen Probanden ermittelt wurden. Die daraus errechnete Sensitivität des Haemoccult-Tests von 85 % für Karzinome und 50 - 60 % für große Adenome, die in der Literatur häufig angegeben wird (56,59,62,63), ist daher sicher zu hoch gegriffen.

Daneben wurde auch versucht, die Sensitivität des Haemoccult-Tests durch Testung von Patienten mit bekannten kolorektalen Neoplasien zu ermitteln (31,72,90,93,119,148). Dabei wurde eine Sensitivität von 64 - 96 % für Karzinome und 28 - 57 % für Adenome bestimmt. Da dies jedoch meist fortgeschrittene Fälle darstellten, sind diese Werte nicht auf Screeningsituationen übertragbar.

Bei Screeningstudien wurden jedoch nur selten alle Patienten unabhängig vom Ergebnis der Stuhltestung nachuntersucht und dadurch die Zahl der falsch-negativen Tests vollständig erfaßt. Dies war nur bei kleineren Kollektiven aus meist symptomatischen Patienten der Fall. Hier konnte nur noch eine Sensitivität von 33 - 76 % für Karzinome und 5 - 41 % für Adenome ermittelt werden (26,40,68,114,142,152, 184).

Bei rechtsseitigen Karzinomen war die Trefferquote meist etwas höher als bei linksseitigen Karzinomen (26,90,119,160), und in einzelnen Studien konnte auch gezeigt werden, daß die Sensitivität des Haem-

occult-Tests bei den Karzinomen vom Stadium und bei den Adenomen von der Größe der Befunde abhängt (119,152).

Bei Screeninguntersuchungen an vorwiegend asymptomatischen Personen dürfte die Sensitivität daher eher noch niedriger sein, so daß wohl davon ausgegangen werden kann, daß dabei möglicherweise über 50 % der Karzinome und über 75 % der Adenome übersehen werden.

Die Spezifität eines Screeningtests ist definiert als die Häufigkeit negativer Tests bei Gesunden (19,154). Auch die Spezifität des Haemoccult-Tests kann daher nur bei den Screeningstudien exakt bestimmt werden, wo alle Personen unabhängig vom Ergebnis der Stuhltestung nachuntersucht wurden, und somit die Gesamtzahl der Gesunden im Testkollektiv ermittelt werden kann. Vermutlich aufgrund des hohen Anteils an Patienten mit anderen gastrointestinalen Erkrankungen, bei denen auch positive Haemoccult-Tests auftreten können, die aber im Sinne des "Screening" als gesunde Personen gelten, läßt sich bei diesen Kollektiven aus meist symptomatischen Patienten für den Haemoccult-Test nur eine Spezifität von 81 - 96 % für kolorektale Neoplasien ermitteln (26,40,68,114,142,152,184).

Aus der Positivitätsrate von 1 - 4 %, die bei Screeninguntersuchungen an relativ unausgewählten Personen gefunden wird, läßt sich allerdings abschätzen, daß die Spezifität des Haemoccult-Tests dort über 96 - 99 % liegen muß (25,106).

Diese Überlegungen zeigen, daß der Haemoccult-Test bei Screeninguntersuchungen an relativ unausgewählten, vorwiegend beschwerdefreien Personen zwar eine hohe Spezifität, jedoch nur eine geringe Sensitivität für den Nachweis von kolorektalen Neoplasien besitzt.

Wodurch ist nun diese niedrige Trefferquote des Haemoccult-Tests bedingt? Untersuchungen mit nuklearmedizinischen Referenzmethoden über die Blutungsmuster bei kolorektalen Neoplasien und die in-vivo-Sensitivität des Haemoccult-Tests für die Erfassung von gastrointestinalen Blutungen sollten Aufschluß über diese Frage geben (189,190).

Durch Messungen der ^{51}Cr-Fäzesexkretion nach intravenöser Injektion von ^{51}Cr-markierten Erythrozyten konnten Macrae u. St. John (119)

Die nuklearmedizinischen Methoden sind apparativ sehr aufwendig und daher von vornherein für Screeninguntersuchungen nicht geeignet (75,92). Ihre Anwendung bleibt speziellen Fragestellungen, die eine exakte Quantifizierung gastrointestinaler Blutverluste verlangen, vorbehalten.

Auch die spektroskopischen Nachweisverfahren sind technisch meist recht umständlich und kommen daher für eine Routineanwendung nicht in Frage (75). Eine Modifikation der spektroskopischen Nachweismethode (155) wurde, wie die immunologischen Methoden, erst in den letzten Jahren entwickelt und bisher kaum in Screeningsituationen erprobt, auf sie soll im Abschnitt "Diskussion" noch einmal zurückgekommen werden.

Eine Bedeutung als Screeningverfahren bei kolorektalen Karzinomen haben bisher allein chemische Methoden für den Nachweis von okkultem Blut im Stuhl erlangt.

1.3.1 Prinzip

Der chemische Nachweis von okkultem Blut im Stuhl beruht auf der Fähigkeit des Hämoglobins, wie eine Peroxidase das labile Sauerstoffatom eines Peroxids auf ein Chromogen übertragen zu können (110,150). Diese enzymähnliche Eigenschaft des Hämoglobins wird daher auch als "Pseudoperoxidase"-Wirkung bezeichnet. Das zunächst farblose Chromogen wird durch die Oxidation in einen gefärbten Zustand übergeführt (Abb. 1).

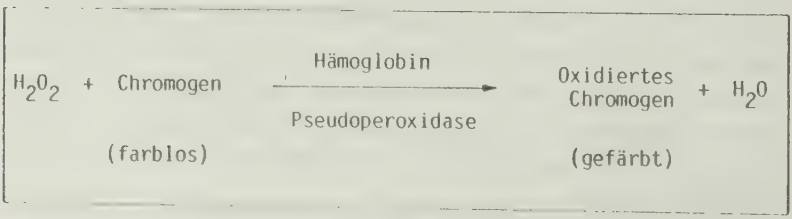

Abbildung 1. Prinzip des chemischen Nachweises von okkultem Blut im Stuhl (nach (110))

in-vitro-Untersuchungen war zwar für den Haemoccult-Test eine praktische Nachweisgrenze von 1,5 mg Hb/g Stuhlhomogenat ermittelt worden (91). Dies bedeutet, daß ab dieser Hämoglobinkonzentration, die bei einem Hb-Gehalt des Blutes von 15 g/100 ml und einer durchschnittlichen Stuhlmenge von 150 g/d einem Blutverlust von 1,5 ml/d entspricht (129), über 90 % der Haemoccult-Tests positiv waren. Durch die nuklearmedizinischen Vergleichsmessungen konnte aber gezeigt werden, daß in vivo größere Blutungen nötig sind, um eine vergleichbare Positivitätsrate zu bewirken.

So wurde bei der Testung von Patienten mit verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen festgestellt, daß ab einer Hämoglobinkonzentration von 15 mg/g Stuhl ungefähr 50 % der Haemoccult-Tests positiv ausfallen, und 80 - 90 % positive Tests erst ab einer Konzentration von 20 - 30 mg Hb/g Stuhl zu erwarten sind (10,129, 169). In einem Fall waren sogar erst ab einem Blutverlust von 40 - 70 ml/d mindestens 50 % der Haemoccult-Tests positiv (85). Die Untersucher dort hatten allerdings die ^{59}Fe-Methode angewandt, wo aus dem Verschwinden des Gesamtkörpereisens nur indirekt auf gastrointestinale Blutungen geschlossen werden kann, außerdem waren nur stärkere Farbreaktionen als positiv gewertet worden.

Bei Blutungsquellen, die ausschließlich im Kolon oder Rektum lokalisiert waren, wurde eine etwas höhere in-vivo-Sensitivität gefunden. So waren bei kolorektalen Karzinomen und Adenomen ab einem Blutverlust von 5 - 10 ml/d über 50 % und ab 20 ml/d mehr als 90 % der Haemoccult-Tests positiv (31,119). Dabei hing die Sensitivität auch davon ab, ob die Blutungsquellen im proximalen Kolon oder im distalen Kolon und Rektum lokalisiert waren. So waren beispielsweise bei einem Blutverlust von über 10 ml/d 74 % der Stuhlproben positiv bei linksseitigen Karzinomen, gegenüber nur 57 % bei rechtsseitigen Karzinomen (119). Herzog et al. (90,93) fanden sogar bereits bei einem Blutverlust von 1 - 2 ml/d über 50 % positive Tests bei linksseitigen Karzinomen und Adenomen und 31 % positive Tests bei rechtsseitigen Adenomen, über 90 % positive Tests wurden ab einem Blutverlust von 4 ml/d beobachtet. Diese Ergebnisse unterscheiden sich damit jedoch deutlich von allen übrigen Untersuchungen.

Insgesamt läßt sich feststellen, daß die in vivo gemessene Sensitivität des Haemoccult-Tests für den Nachweis von gastrointestinalen Blutungen 2,5 - 20mal niedriger ist als die Ergebnisse der in-vitro-Untersuchungen erwarten lassen. Dies dürfte zum einen auf den Hämoglobinabbau während der Darmpassage zurückzuführen sein, wofür auch die Beobachtung spricht, daß die Sensitivität bei Blutungsquellen im distalen Darm höher ist als bei weiter proximal gelegenen (89). Zum anderen dürfte die geringere Sensitivität bei in-vivo-Untersuchungen auch durch Probenentnahmefehler infolge der inhomogenen Verteilung des Blutes im Stuhl verursacht werden (84).

Eine höhere in-vivo-Sensitivität kann durch eine Steigerung der methodischen Empfindlichkeit der Testmaterialien erreicht werden. So weist Fecatest beispielsweise eine gegenüber dem Haemoccult-Test 2 - 3fach höhere in-vivo-Sensitivität für den Nachweis von gastrointestinalen Blutungen auf (85). Auch durch Rehydration des Haemoccult-Tests kann dessen in-vivo-Sensitivität fast verdoppelt werden (119).

Mit diesen empfindlicheren Modifikationen konnte dann auch eine höhere Trefferquote bei kolorektalen Karzinomen erzielt werden (40,113,119). Aus diesen klinischen Studien ist aber auch bekannt, daß mit den empfindlicheren Testmaterialien deutlich mehr falsch-positive Tests beobachtet werden. Dies kann nun zum Teil darauf beruhen, daß mit empfindlicheren Materialien auch häufiger andere Blutungsquellen, möglicherweise auch Blutungen aus dem oberen Gastrointestinaltrakt, erfaßt werden. Eine wichtige Ursache falsch-positiver Tests bei den empfindlicheren Testmaterialien sind jedoch sicherlich externe Peroxidasen und andere Störfaktoren. Gerade für die Rehydration des Haemoccult-Tests konnte gezeigt werden, daß falsch-positive Tests infolge von Nahrungshämoproteinen erst nach dieser Steigerung der Empfindlichkeit in größerem Umfang auftreten (120). Auch bei Untersuchungen, wo gastrointestinale Blutungen durch nuklearmedizinische Vergleichsmessungen ausgeschlossen werden sollten, konnten mit empfindlicheren Guajak-Methoden noch bis zu 72 % falsch- positive Reaktionen beobachtet werden (129,134).

Es zeigt sich also, daß gerade die niedrige Empfindlichkeit der

Guajaktests die Voraussetzung für eine ausreichend hohe Spezifität für den Nachweis von kolorektalen Neoplasien darstellt. Jede Steigerung der Empfindlichkeit führt zu einer Abnahme der Spezifität, da dann deutlich mehr falsch-positive Tests durch endogene und externe Störfaktoren beobachtet werden. Eine gleichzeitige Verbesserung von Sensitivität und Spezifität kann daher nur bei Verwendung anderer, spezifischerer Methoden für den Nachweis von Blut im Stuhl erwartet werden.

4.4 Neue Nachweismethoden für okkultes Blut im Stuhl

In den letzten Jahren gab es intensive Bemühungen, spezifischere Methoden für den Nachweis von okkultem Blut im Stuhl zu entwickeln, die gleichzeitig für eine Anwendung im Massenscreening geeignet sind.

4.4.1 Vegetable Peroxidase Inhibitor (VPI)

Verschiedene Obst- und Gemüsesorten enthalten hohe Peroxidaseaktivitäten und können daher, besonders wenn die Stuhlproben rehydriert werden, zu falsch-positiven Haemoccult-Tests führen (21,120). Bei in-vitro-Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß pflanzliche Peroxidasen selektiv durch einen "Vegetable Peroxidase Inhibitor" (VPI) gehemmt werden können, ohne daß dabei die Peroxidaseaktivität des Hämoglobins beeinflußt wird (42). Dazu müssen lediglich zwei Tropfen VPI vor dem Entwickler auf einen üblichen Guajaktest gegeben werden. Klinische Untersuchungen stehen noch aus.

Der Vorteil dieses Prinzips dürfte allerdings nur gering sein, da damit nur pflanzliche Peroxidasen als Ursachen falsch-positiver Tests ausgeschaltet werden, nicht aber tierische Hämoproteine. Doch gerade tierische Hämoproteine sind bei Rehydration der Stuhlproben besonders häufig die Ursache falsch-positiver Tests (120).

4.4.2 HemoQuant

HemoQuant bezeichnet ein spektroskopisches Nachweisverfahren für okkultes Blut im Stuhl, bei dem der nicht fluoreszierende Häm-Anteil des Hämoglobins durch Erhitzen in einer Oxalsäure/$FeSO_4$-Lösung in fluoreszierende Porphyrine umgewandelt wird, die dann spektralphotometrisch quantitativ bestimmt werden können (155). Durch Vergleich mit Standardlösungen kann die Hämoglobinkonzentration der untersuchten Stuhlprobe errechnet werden. Die Empfindlichkeit des Nachweisverfahrens kann zwischen 0,01 und 100 mg Hb/g Stuhl eingestellt werden.

Daneben können mit HemoQuant auch Porphyrine direkt nachgewiesen werden. Es lassen sich daher auch solche Porphyrine bestimmen, die durch den Hämoglobinabbau während der Darmpassage entstanden sind, und die dem chemischen Nachweis entgehen würden. Ihr Anteil an der errechneten Gesamthämoglobinmenge wird als "intestinal conversion fraction" (ICF) bezeichnet. Die Größe der ICF korreliert mit der Lokalisation der Blutungsquelle. Bei Blutungen aus dem Kolon wird eine signifikant kleinere ICF als bei Läsionen im oberen Gastrointestinaltrakt, und bei Blutungen aus dem Rektosigmoid wird eine kleinere als bei proximaleren Lokalisationen gefunden (4). Da die Werte sich jedoch überlappen, läßt sich die Lokalisation einer Blutungsquelle nur grob aus der Höhe der ICF abschätzen.

Im Gegensatz zu den chemischen Tests wird bei HemoQuant der Nachweis von okkultem Blut im Stuhl weder durch Eisensalze noch durch reduzierende Substanzen, wie beispielsweise Vitamin C, beeinflußt (155). Stoffe, die den Nachweis stören könnten, wie Chlorophyll, Koproporphyrin und andere Porphyrine, die nicht aus dem Häm-Abbau stammen, werden durch einen dreistufigen Reinigungsprozess weitgehend entfernt. Damit ist der Nachweis praktisch spezifisch für Häm, es kann aber nicht zwischen Häm aus einer endogenen Blutung und Häm aus exogen zugeführten tierischen Hämoglobinen und Myoglobinen unterschieden werden. So konnte nach dem Genuß einer größeren Menge von hämoproteinreichem roten Fleisch (ca. 1-kg Steak oder Hamburger in 3 - 4 Tagen) im Stuhl von 4 Freiwilligen eine Fluoreszenz gemessen

werden, die einer Hämoglobinkonzentration von 2,6 - 6,8 mg/g Stuhl entsprach (156).

Doch auch unter einer strengen Diät, die ab einer Woche vor dem Test kein rotes Fleisch und keine Medikamente erlaubte, konnten bei 106 gesunden Freiwilligen noch HemoQuant-Werte von 0,11 - 2,67 mg Hb/g Stuhl ermittelt werden (4). Die Autoren führen diese Werte auf einen physiologischen Blutverlust zurück. An anderer Stelle räumen sie allerdings ein, daß HemoQuant-Meßwerte auch durch den Genuß von anderen Fleisch- und Wurstsorten mit geringerem Hämoproteingehalt und in geringem Umfang auch durch Porphyrine aus dem endogenen Hämoglobinstoffwechsel beeinflußt werden können (155,156).

Als Ursache von HemoQuant-Meßwerten von über 2 mg Hb/g Stuhl bei Gesunden nennen sie vor allem Salicylateinnahme, und sie weisen darauf hin, daß bei Gesunden auch Langstreckenlaufen als Ursache von okkulten Blutungen in Frage kommen kann (4,123,166).

Nimmt man 2 mg Hb/g Stuhl als Obergrenze des HemoQuant-Normalbereichs, dann lagen bei 3 % der 106 gesunden Testpersonen und bei 97 % von 30 Patienten mit kolorektalem Karzinom die HemoQuant-Meßwerte im pathologischen Bereich (4). Damit würde der HemoQuant-Test, bei einer günstigen Spezifität, eine deutlich höhere Sensitivität für kolorektale Karzinome besitzen als Haemoccult, der, allerdings bei Untersuchung von nur einer Stuhlportion, lediglich bei 67 % dieser Karzinompatienten ein positives Testresultat ergab. Die beiden Gruppen wurden jedoch nicht unter den gleichen Bedingungen untersucht, da die Karzinompatienten, im Gegensatz zu den Gesunden, ohne jegliche diätetische Einschränkungen getestet worden waren. Möglicherweise wurde nur dadurch die hohe Sensitivität für kolorektale Karzinome erreicht (137). Bei fehlenden Diätvorschriften muß aber auch mit einer höheren Rate falsch-positiver HemoQuant-Tests gerechnet werden. Außerdem finden sich in einer Screeningpopulation immer auch Patienten mit anderen gastrointestinalen Erkrankungen, bei denen ebenfalls erhöhte HemoQuant-Meßwerte beobachtet werden können (4). Um eine niedrige Rate falsch-positiver Tests zu gewährleisten, wird es bei Screeninguntersuchungen daher nötig sein, einen höheren Wert als Obergrenze des HemoQuant-Normalbereichs zu de-

finieren. Dies führt jedoch wiederum zu einer Verminderung der Sensitivität für kolorektale Karzinome. So hätte man beispielsweise bei einer Obergrenze von 3 mg Hb/g Stuhl in der oben genannten Studie nur noch 83 % der Karzinome erfassen können.

Ohne weitere klinische Untersuchungen läßt sich somit die Eignung des HemoQuant-Tests für das Screening nach kolorektalen Karzinomen nicht beurteilen. Seine Verwendbarkeit in Massenuntersuchungen wird auch durch die umständliche Durchführung etwas eingeschränkt (89), eine Vereinfachung durch Automatisierung wäre allerdings denkbar (155).

4.4.3 Immunologische Methoden

Die immunologische Bestimmung von menschlichem Hämoglobin ist das spezifischste Nachweisverfahren für okkultes Blut im Stuhl (89,118). Es sind zahlreiche Methoden, beruhend auf radialer Immundiffusion (9), Immunfluoreszenz (174), Latexagglutination (83), Enzymimmunoassay (6), Immunpräzipitation (105) und Immunelektrophorese (147), entwickelt worden. Die Nachweisgrenze der Tests ist in weiten Bereichen beliebig variierbar, wobei die maximal erreichbare in-vitro-Sensitivität von 1 mg Hb/g Stuhl bei einem relativ unempfindlichen Immunfluoreszenztest (174) bis zu 0,3 µg Hb/g Stuhl bei dem extrem empfindlichen Latex-Agglutinationstest (83) reicht.

Der immunologische Nachweis von Blut im Stuhl ist hochspezifisch für menschliches Hämoglobin, Kreuzreaktionen mit tierischen Hämoglobinen und Myoglobinen werden nicht beobachtet, und der Nachweis wird weder durch pflanzliche Peroxidasen noch durch Eisenpräparate oder Ascorbinsäure beeinflußt (83,105,161).

Dennoch können auch mit den immunologischen Methoden falsch-positive Tests beim Screening nach kolorektalen Tumoren nicht ausgeschlossen werden, denn es läßt sich nicht vermeiden, daß neben Blutungen aus kolorektalen Tumoren auch andere Blutungsquellen erfaßt werden. Besonders die hochempfindlichen Testmethoden sind in der Lage, jede

auch noch so kleine Blutung distal der Zahnreihe aufzuspüren, so daß selbst bei Gesunden, je nach Empfindlichkeit der verwendeten Testmethode, zwischen 0 % und 12 % positive Testresultate beobachtet werden können (83,105,122,147).

Die hohe Empfindlichkeit der immunologischen Methoden läßt eine hohe Sensitivität für kolorektale Karzinome erwarten. Untersuchungen an Patienten mit kolorektalen Karzinomen ergaben jedoch nicht immer optimale Werte von 46 - 100 %, die jedoch stets über der gleichzeitig mit Haemoccult beobachteten Sensitivität lagen (83,105,122, 147,160). Auch bei Verwendung relativ hoch empfindlicher Methoden wie der radialen Immundiffusion und der Immunelektrophorese wurden falsch-negative Tests beobachtet (122,147,160), möglicherweise spielt hier der enzymatische und bakterielle Hämoglobinabbau während der Darmpassage eine Rolle (6,20,161).

Unter Screeningbedingungen wurden Vergleichsuntersuchungen zwischen Haemoccult und immunologischen Methoden bisher erst mit einem Testfabrikat durchgeführt (6). Der auf dem Prinzip des Enzymimmunoassay beruhende "Feca EIA"-Test wurde dabei allerdings nur zur Überprüfung von positiven Testresultaten, die zuvor mit einem hochempfindlichen Guajaktest ("Fecatwin Sensitive") erzielt worden waren, eingesetzt. Bei der Testung von 1304 Personen konnten mit der Kombination Fecatwin Sensitive/Feca EIA 5 Karzinome aufgedeckt werden, mit Haemoccult dagegen nur 3. Allerdings war die Rate falsch-positiver Testergebnisse bei dem kombinierten Testsystem um einiges höher, denn durch die Anwendung des immunologischen Tests konnte die mit Fecatwin Sensitive erzielte Positivitätsrate von 26 % lediglich auf 8,1 % reduziert werden, bei Haemoccult hatten dagegen nur 3,1 % der getesteten Personen ein positives Resultat.

Als vorläufige Bewertung läßt sich feststellen, daß die höhere Spezifität der immunologischen Tests sicherlich einen Vorteil gegenüber dem Haemoccult-Test darstellt. Es muß aber in weiteren Screeningstudien erprobt werden, bei welcher Testempfindlichkeit das günstigste Verhältnis von Sensitivität und Spezifität für kolorektale Neoplasien erzielt wird. Nachteile gegenüber den chemischen Schnelltests sind die höheren Kosten und meist auch eine umständ-

lichere Durchführung und ein größerer Zeitaufwand bei Verwendung der immunologischen Tests (158).

4.5 Schlußbetrachtung

Für den Nachweis von okkultem Blut im Stuhl stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Ihre Eignung für das Screening nach kolorektalen Karzinomen hängt vor allem davon ab, mit welcher Sensitivität und Spezifität sie die Zielkrankheit erfassen. Voraussetzung für eine hohe Sensitivität ist eine ausreichende Empfindlichkeit für die oft geringen Blutungen, die bei kolorektalen Karzinomen und Adenomen beobachtet werden. Die Spezifität wird davon bestimmt, in welchem Ausmaß neben Blutungen aus kolorektalen Neoplasien auch andere Blutungsquellen oder sonstige Störfaktoren positive Tests verursachen können.

Die meisten Erfahrungen liegen mit den chemischen Methoden vor. Diese haben den grundsätzlichen Nachteil, daß die dabei verwendete Pseudoperoxidasereaktion nicht spezifisch für menschliches Blut ist, sondern durch eine Vielzahl von Störfaktoren, darunter vor allem pflanzlichen und tierischen Nahrungshämoproteinen, beeinflußt werden kann. So sind die hochempfindliche Benzidinreagenz, Orthotolidin und Guajaklösung wegen der viel zu hohen Zahl falsch-positiver Befunde für Screeninguntersuchungen nicht geeignet.

Bei den nach Greegor modifizierten Schnelltests auf Guajakbasis ist die Empfindlichkeit soweit verringert worden, daß eine im Rahmen von Screeninguntersuchungen an relativ unausgewählten Personen vertretbare Positivitätsrate von 1 - 4 % erzielt werden kann. Wenn die Personen mit positivem Test weiter untersucht werden, findet sich bei jedem dritten bis sechsten eine kolorektale Neoplasie. Die Spezifität dieser Tests kann auf 96 - 99 % geschätzt werden. Allerdings ist die Sensitivität für kolorektale Neoplasien niedrig, möglicherweise werden mehr als 50 % der Karzinome und über 75 % der Adenome mit den Guajak-Tests nicht erfaßt. Jede geringe Steigerung der Empfindlichkeit der chemischen Nachweisverfahren, wie sie durch

Rehydration des Haemoccult-Tests oder bei Verwendung etwas empfindlicherer Testmaterialien erreicht werden kann, führt jedoch zu einer deutlichen Steigerung der Rate falsch-positiver Tests, was wiederum ihre Eignung für Screeninguntersuchungen in Frage stellt.

Von den neuen Methoden ist beim "Vegetable Peroxidase Inhibitor" und bei HemoQuant der theoretische Vorteil gegenüber den chemischen Methoden nur gering, da auch sie nicht zwischen menschlichem Hämoglobin und tierischen Hämoproteinen unterscheiden können. Bei einer ausreichenden Nachweisempfindlichkeit muß daher auch bei diesen Methoden mit einer großen Anzahl falsch-positiver Tests durch Nahrungshämoproteine gerechnet werden. Größere Erwartungen werden, aufgrund ihrer Spezifität für menschliches Hämoglobin, an die immunologischen Methoden gestellt. Allerdings sind auch hier falsch-positive Tests durch andere Blutungsquellen möglich. Es muß daher erst noch durch gründliche Überprüfung in vergleichenden Screeningstudien festgestellt werden, inwieweit sie eine Verbesserung gegenüber dem Haemoccult-Test darstellen.

Solange nicht die Überlegenheit eines anderen Testsystems erwiesen ist, muß für den Nachweis von okkultem Blut im Stuhl als Screening nach kolorektalen Tumoren die Verwendung modifizierter Guajak-Tests mit relativ niedriger Empfindlichkeit, wie beispielsweise Haemoccult oder HemoFEC, empfohlen werden. Die vorliegende Feldstudie ist ein Hinweis dafür, daß Haemotest sich in gleicher Weise hierzu eignet.

Bei Anwendung dieser Tests ist allerdings zu berücksichtigen, daß, aufgrund der niedrigen Sensitivität, ein negatives Testergebnis das Vorliegen eines Karzinoms nicht ausschließt. Wenn andere Verdachtsmomente für ein Karzinom vorhanden sind, sollte daher auch bei einem negativen Test nach einem kolorektalen Karzinom gefahndet werden.

Ein positives Testergebnis sollte jedoch in keinem Fall vernachlässigt werden. Denn ein positives Haemoccult-Testergebnis bedeutet, daß, wie aus dem prädiktiven Wert abzulesen ist, mit einer Wahrscheinlichkeit von 2 - 10 % mit einem kolorektalen Karzinom zu rechnen ist, die Wahrscheinlichkeit für eine kolorektale Neoplasie überhaupt beträgt sogar 15 - 33 %. Da der prädiktive Wert auch von

der Prävalenz der gesuchten Erkrankung im Testkollektiv bestimmt wird, kann er bei bestimmten Personengruppen, wie zum Beispiel besonders alten oder symptomatischen Patienten, noch höhere Werte erreichen.

Aus diesem Grunde sollte jedes positive Testergebnis durch eine vollständige Untersuchung von Kolon und Rektum abgeklärt werden. Dabei sollte zumindest, wie es von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung empfohlen wird (101), eine Rektoskopie und eine Röntgenuntersuchung des Dickdarms mit Hilfe des Doppelkontrastverfahrens durchgeführt werden, besser noch wäre eine Koloskopie. Eine vollständige Untersuchung des Dickdarms sollte auch nicht mit dem Hinweis auf eine andere Blutungsquelle unterbleiben, denn Hämorrhoiden oder Sigmapolypen schließen ein höherliegendes Karzinom keineswegs aus. Wird ein positiver Haemoccult-Test, eventuell unter strengeren Diätvorschriften, wiederholt, um das Ergebnis der ersten Testung zu überprüfen, besteht immer die Gefahr, daß ein intermittierend blutendes Karzinom bei der zweiten Testung übersehen wird.

Die vorliegende Untersuchung hat allerdings gezeigt, daß diese Regeln in der Praxis nur wenig Beachtung finden. So sind trotz mehrmaliger Erinnerung nur 53 % der Patienten mit positivem Test vollständig nachuntersucht worden. Es ist anzunehmen, daß dieser Anteil noch kleiner gewesen wäre, wenn die Patienten nicht im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie getestet worden wären. Möglicherweise liegt die Ursache für die ungenügenden Nachuntersuchungen in einem Informationsdefizit bei den Ärzten. Andererseits ist ein beschwerdefreier Patient nicht immer bereit, sich einer eingehenden Untersuchung unterziehen zu lassen. Hier sollte dann mit dem nötigen Nachdruck auf die Bedeutung eines positiven Okkultbluttests hingewiesen werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen einer Feldstudie sollte Haemotest, ein neuer chemischer Schnelltest auf okkultes Blut im Stuhl, mit dem Haemoccult-Test verglichen werden. Unter der Mitarbeit von 45 niedergelassenen Ärzten wurden 1043 Vorsorgepatienten parallel mit beiden Materialien getestet. Insgesamt hatten 40 Patienten mindestens einen positiven Stuhltest, wobei bei 14 Patienten beide Tests, bei 13 Patienten nur Haemoccult und bei 13 weiteren Patienten nur Haemotest positiv ausgefallen war. Somit hatten sowohl Haemoccult als auch Haemotest eine Positivitätsrate von 2,6 %.

Bei Patienten mit positivem Testergebnis sollte eine kolorektale Nachuntersuchung durch totale Koloskopie oder Kolonkontrasteinlauf und Rektoskopie durchgeführt werden. Dieser Forderung konnte nur bei 21 (= 53 %) der 40 Testpositiven entsprochen werden. Dabei konnten bei 2 Patienten Karzinome und bei 4 Patienten Adenome mit mindestens 1 cm Durchmesser aufgedeckt werden. Somit lag die Häufigkeit der entdeckten kolorektalen Neoplasien bei 0,58 % aller in die Studie aufgenommenen Patienten. Durch beide Tests wurden 2 Karzinome und 1 Adenom (50 % der kolorektalen Neoplasien) entdeckt, 3 weitere Adenome (50 % der kolorektalen Neoplasien) wurden durch Haemotest alleine gefunden, während durch Haemoccult allein keine weitere Neoplasie aufgedeckt werden konnte.

Für die vollständig nachuntersuchten Patienten läßt sich bei Haemoccult ein prädiktiver Wert für kolorektale Neoplasien von 20 % und bei Haemotest ein Wert von 38 % errechnen. Dieser Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant.

Die Ergebnisse dieser Vergleichsuntersuchung lassen daher bei Haemotest ähnliche Eigenschaften für das Screening nach kolorektalen Neoplasien wie bei Haemoccult vermuten. Letzterer erscheint aufgrund seiner niedrigen Rate falsch-positiver Testergebnisse und damit hohen Spezifität von ungefähr 96 - 99 % bei der Testung von relativ unausgewählten Vorsorgepatienten gegenüber empfindlicheren chemischen Testmethoden am ehesten für Screeninguntersuchungen geeignet. Es muß allerdings angenommen werden, daß die Sensitivität des

Haemoccult-Tests bei Früherkennungsuntersuchungen möglicherweise unter 50 % bei Karzinomen und unter 25 % bei Adenomen liegt.

Eine Verbesserung dieser Sensitivität bei ähnlich hoher Spezifität ist allerdings nur von dem Einsatz spezifischerer Methoden für den Nachweis von okkultem Blut im Stuhl zu erwarten. Hier kommen vor allem immunologische Methoden in Frage. Mit diesen liegen zur Zeit jedoch noch nicht genügend praktische Erfahrungen vor.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Achord, J.L.: Positive Hemoccult reactions after oral iron: true of false?
Gastroenterology 84 (1983), 670-671.

2. Adlercreutz, H., Liewendahl, K., Virkola, P.: Evaluation of Fecatest, a new guaiac test for occult blood in feces.
Clin. Chem. 24 (1978), 756-761.

3. Ahlquist, D.A., McGill, D.B., Schwartz, S., Taylor, W.F., Ellefson, M., Owen, R.A.: HemoQuant, a new quantitative assay for fecal hemoglobin. Comparison with Hemoccult.
Ann. Intern. Med. 101 (1984), 297-302.

4. Ahlquist, D.A., McGill, D.B., Schwartz, S., Taylor, W.F., Owen, R.A.: Fecal blood levels in health and disease. A study using HemoQuant.
N. Engl. J. Med. 312 (1985), 1422-1428.

5. Allison, J.E., Feldman, R.: Cost benefits of Hemoccult screening for colorectal carcinoma.
Dig. Dis. Sci. 30 (1985), 860-865.

6. Armitage, N., Hardcastle, J.D., Amar, S.S., Balfour, T.W., Haynes, J., James, P.D.: A comparison of an immunological faecal occult blood test Fecatwin sensitive/FECA EIA with Haemoccult in population screening for colorectal cancer.
Br. J. Cancer 51 (1985), 799-804.

7. Aschoff, A.: Feldstudie über die Verwendbarkeit von guajak-imprägnierten Teststreifen bei der Suche nach okkultem Blut im Stuhl als Symptom stummer Karzinome und anderer Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts.
Med. Diss., Erlangen-Nürnberg 1981.

8. Auterhoff, H., Kühl, J.: Beiträge zur Kenntnis des Guajakharzes. 1. Mitt.: Das Prinzip der Blaufärbungsreaktion.
Arch. Pharmaz. 229 (1966), 618-623.

9. Barrows, G.H., Burton, R.M., Jarrett, D.D., Russell, G.G., Alford, M.D., Songster, C.L.: Immunochemical detection of human blood in feces.
Am. J. Clin. Pathol. 69 (1978), 342-346.

10. Bassett, M.L., Goulston, K.J.: False positive and negative hemoccult reactions on a normal diet and effect of diet restriction.
Aust. N.Z. J. Med. 10 (1980), 1-4.

11. Beahrs, O.H.: Colorectal cancer staging as a prognostic feature.
Cancer 50 (1982), 2615-2617.

12. Bertario, L., Berrino, F., Severini, A., Pizzetti, P., Sala, P., Mirabile, V., Spinelli, P.: Early detection of colon cancer, using the guaiac-test (Hemoccult), two years experience.
Hepatogastroenterology 27 (1980), Suppl. 99.

13. Blum, U., Ungeheuer, E., Cappel, J.: Sind aus chirurgischer Sicht durch Screeninguntersuchung beim kolorektalen Karzinom günstigere Tumorstadien zu erfassen?
In: Frühmorgen, P.: Prävention und Früherkennung des kolorektalen Karzinoms.
Springer, Berlin-Heidelberg 1984, 201-208.

14. Boas, I.: Über okkulte Magenblutungen.
Dtsch. Med. Wochenschr. 27 (1901), 315-317.

15. Boas, I.: Die Lehre von den okkulten Blutungen.
Thieme, Leipzig 1914.

16. Bralow, S.P., Kopel, J.: Hemoccult screening for colorectal cancer.
J. Fla. Med. Ass. 66 (1979), 915-919.

17. Brecht, J.G., Robra, B.P., Schwartz, F.W.: Ergebnisse des kolorektalen Screenings im Rahmen des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms 1981.
In: Frühmorgen, P.: Prävention und Früherkennung des kolorektalen Karzinoms.
Springer, Berlin-Heidelberg 1984, 229-235.

18. Broderick, G.T., Harris, S.M., Meyer, G.W.: False-positive hemoccult test not caused by turnips.
N. Engl. J. Med. 307 (1982), 191.

19. Büttner, J.: Die Beurteilung des diagnostischen Wertes klinisch-chemischer Untersuchungen.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 15 (1977), 1-12.

20. Burton, R.M., Landreth, K.S., Barrows, G.H., Jarrett, D.D., Songster, C.L.: Appearance, properties, and origin of altered human hemoglobin in feces.
Lab. Invest. 35 (1976), 111-115.

21. Caligiore, P., Macrae, F.A., St. John, D.J.B., Rayner, L.J., Legge, J.W.: Peroxidase levels in food: relevance to colorectal cancer screening.
Am. J. Clin. Nutr. 35 (1982), 1487-1489.

22. Callender, S.T.: Problems of persistent and occult bleeding from the gastrointestinal tract.
Br. Med. J. (1968) I, 101-103.

23. Case, R.A.M.: Occult blood in faeces.
Lancet (1969) II, 1198.

24. Chambers, K.J., Morgan, B.P.: Colorectal cancer and Hemoccult.
Aust. N.Z. J. Surg. 50 (1980), 464-467.

25. Cole, P., Morrison, A.S.: Basic issues in population screening for cancer.
J. Nat. Cancer Inst. 64 (1980), 1263-1272.

26. Crowley, M.L., Freeman, L.D., Mottet, M.D., Strong, R.M., Sweeney, B.F., Brower, R.A., Sharma, S.P., Anderson, D.S.: Sensitivity of guaiac-impregnated cards for the detection of colorectal neoplasia.
J. Clin. Gastroenterol. 5 (1983), 127-130.

27. Cummings, K.M., Michalek, A., Mettlin, C., Mittelman, A.: Screening for colorectal cancer using the Hemoccult II stool guaiac slide test.
Cancer 53 (1984), 2201-2205.

28. Daniel, W.A., Sherman, E.: The quantity of blood required to produce a tarry stool.
JAMA 113 (1939), 2232.

29. Deyhle, P.: Das Dickdarmkarzinom, Probleme und Perspektiven.
In: Goerttler, K.: Kolorektale Krebsvorsorge.
Wachholz, Nürnberg 1978, 14-31.

30. Dickinson, J.A.: Biases in the assessment of colorectal cancer screening programmes using Hemoccult.
Aust. N.Z. J. Surg. 52 (1982), 622-625.

31. Doran, J., Hardcastle, J.D.: Bleeding patterns in colorectal cancer: the effect of aspirin and the implications for faecal occult blood testing.
Br. J. Surg. 69 (1982), 711-713.

32. Durst, J., Neumann, G., Schmidt, K.: Okkultes Blut im Stuhl.
Dtsch. Med. Wochenschr. 101 (1976), 440-443.

33. Ebaugh, F.G., Clemens, T., Rodnan, G., Peterson, R.E.: Quantitative measurement of gastrointestinal blood loss.
Am. J. Med. 25 (1958), 169-181.

34. Ekelund, G., Carlsson, U., Janzon, L.: The feasibility of large scale population screening.
Br. J. Surg. 72 (1985), Suppl. S71-S72.

35. Elliot, M.S., Levenstein, J.H., Wright, J.P.: Faecal occult blood testing in the detection of colorectal cancer.
Br. J. Surg. 71 (1984), 785-786.

36. Elwood, T.W., Erickson, A., Lieberman, S.: Comparative educational approaches to screening for colorectal cancer.
Am. J. Public Health 68 (1978), 135-138.

37. Farrands, P.A., Griffith, R.L., Britton, D.C.: The frome experiment - value of screening for colorectal cancer.
Lancet (1981) I, 1231-1232.

38. Feifel, G., Männer, C., Liebe, S.von: Der Haemoccult-Test ohne diätetische Einschränkung.
In: Goerttler, K.: Kolorektale Krebsvorsorge.
Wachholz, Nürnberg 1978, 110-115.

39. Feldman, R., Allison, J.E.: Cost evaluation of Hemoccult stool testing to detect asymptomatic colorectal cancer.
Gastroenterology 80 (1981), 1147.

40. Feneyrou, B., Bories, P., Pomier-Layrargues, G., Michel, H.: Discrepancy in results from three guaiacum resin tests.
Br. Med. J. 284 (1982), 235-236.

41. Flatten, G., Robra, B.P.: Mehr Transparenz im Krebs-Früherkennungsprogramm durch erweiterte Dokumentation.
Dtsch. Ärztebl. 83 (1986), 1762-1764.

42. Fleisher, M., Smith, C., Winawer, S.J., Schwartz, M.K.: Vegetable peroxidase inhibitor - an improvement in the guaiac fecal occult blood test.
Prog. Clin. Biol. Res. 186 (1985), 57-63.

43. Fleisher, M., Schwartz, M.K., Winawer, S.J.: The false-negative Hemoccult test.
Gastroenterology 72 (1977), 782-784.

44. Fleisher, M., Schwartz, M.K., Winawer, S.J.: Laboratory studies on the Hemoccult slide for fecal occult blood testing.
In: Winawer, S.J., Schottenfeld, D., Sherlock, P.: Colorectal cancer: prevention, epidemiology, and screening.
Raven, New York 1980, 181-187.

45. Frick, P.: Anämien durch Blutverluste.
In: Hornbostel, H., Kaufmann, W., Siegenthaler, W.: Innere Medizin in Praxis und Klinik, 3. Aufl. Band III.
Thieme, Stuttgart-New York 1985, 11.2-11.4.

46. Frühmorgen, P.: Effektivität und Praktikabilität des Haemoccult-Screenings - eine prospektive Studie.
In: Frühmorgen, P.: Prävention und Früherkennung des kolorektalen Karzinoms.
Springer, Berlin-Heidelberg 1984, 125-192.

47. Frühmorgen, P., Demling, L.: Erste Ergebnisse einer prospektiven Feldstudie mit einem modifizierten Guajak-Test zum Nachweis von okkultem Blut im Stuhl.
In: Goerttler, K.: Kolorektale Krebsvorsorge.
Wachholz, Nürnberg 1978, 68-72.

48. Gallati, H.: Blutnachweis im Stuhl. Wesentliche Verbesserung des Guajak-Tests durch einfache Modifikation bei der Testausführung.
Med. Welt 29 (1978), 1929-1932.

49. Gilbertsen, V.A.: The earlier detection of colorectal cancers.
In: Brodie, D.R.: Screening and early detection of colorectal cancer.
U.S. Department of Health, Education, and Welfare. NIH Publication 80-2075, 1979, 211-215.

50. Gilbertsen, V.A., McHugh, R., Schuman, L., Williams, S.E.: The earlier detection of colorectal cancers. A preliminary report of the results of the occult blood study.
Cancer 45 (1980), 2899-2901.

51. Gilbertsen, V.A., McHugh, R.B., Schuman, L.M. Williams, S.E.: Colon Cancer Control Study: an interim report.
In: Winawer, S.J., Schottenfeld, D., Sherlock, P.: Colorectal cancer: prevention, epidemiology, and screening.
Raven, New York 1980, 261-266.

52. Glober, G.A., Peskoe, S.M.: Outpatient screening for gastrointestinal lesions using guaiac-impregnated slides.
Am. J. Dig. Dis 19 (1974), 399-403.

53. Gnauck, R.: Okkultes Blut im Stuhl als Suchtest nach kolorektalem Krebs und präkanzerösen Polypen.
Z. Gastroenterol. 12 (1974), 239-250.

54. Gnauck, R.: Dickdarmkarzinom-Screening mit Haemoccult.
Leber Magen Darm 7 (1977), 32-35.

55. Gnauck, R.: Klinischer Vergleich von hemoFEC mit Hemoccult II.
Dtsch. Med. Wochenschr. 103 (1978), 1648-1649.

56. Gnauck, R.: Die Treffsicherheit des Haemoccult-Screening.
In: Goerttler, K.: Kolorektale Krebsvorsorge.
Wachholz, Nürnberg 1978, 73-80.

57. Gnauck, R.: Klinischer Vergleich von hemoFEC mit Haemoccult.
Dtsch. Med. Wochenschr. 104 (1979), 1649-1650.

58. Gnauck, R.: World Health Organization criteria for screening.
In: Winawer, S.J., Schottenfeld, D., Sherlock, P.: Colorectal cancer: prevention, epidemiology, and screening.
Raven, New York 1980, 175-180.

59. Gnauck, R.: Haemoccult-Suchtest spürt Darmkrebs auf.
Klinikarzt 11 (1982), 1178-1186.

60. Gnauck, R.: Screeningtests nach Darmkrebs - erneuter Vergleich von Haemoccult mit hemoFEC und Rückblick auf 9 Jahre klinische Erfahrung mit Haemoccult.
Z. Gastroenterol. 20 (1982), 84-92.

61. Gnauck, R.: Praktische Erfahrungen mit der Stuhltestung auf okkultes Blut.
Schweiz. Med. Wochenschr. 113 (1983), 528-534.

62. Gnauck, R.: Übersicht und Beweiskraft europäischer und amerikanischer Haemoccult-Studien.
In: Frühmorgen, P.: Prävention und Früherkennung des kolorektalen Karzinoms.
Springer, Berlin-Heidelberg 1984, 99-107.

63. Gnauck, R.: Screening nach Darmkrebs.
Dtsch. Ärztebl. 82 (1985), 2108-2111.

64. Gnauck, R.: Thomas, L.: Haemoscreen im Vergleich mit Haemoccult als Suchtest auf kolorektalen Krebs.
Dtsch. Med. Wochenschr. 105 (1980), 1643-1646.

65. Goerttler, K.: Die Bedeutung kolorektaler Krebserkrankungen und die Möglichkeiten der Früherkennung.
In: Goerttler, K.: Kolorektale Krebsvorsorge.
Wachholz, Nürnberg 1978, 9-13.

66. Goodman, M.J.: Mass screening for colorectal cancer - a negative report.
JAMA 237 (1977), 2380.

67. Goodman, M.J.: Screening for colorectal cancer.
JAMA 240 (1978), 2733.

68. Goulston, K., Davidson, P.: Faecal occult blood testing in patients with colonic symptoms.
Med. J. Aust. (1980) II, 667-668.

69. Greegor, D.H.: Diagnosis of large-bowel cancer in the asymptomatic patient.
JAMA 201 (1967), 123-125.

70. Greegor, D.H.: Occult blood testing for detection of asymptomatic colon cancer.
Cancer 28 (1971), 131-134.

71. Greegor, D.H.: Über Entstehung, Durchführung und Folgen des modifizierten Guajak-Testes.
In: Goerttler, K.: Kolorektale Krebsvorsorge.
Wachholz, Nürnberg 1978, 61-67.

72. Griffith, C.D.M., Turner, D.J., Saunders, J.H.: False-negative results of Hemoccult test in colorectal cancer.
Br. Med. J. 283 (1981), 472.

73. Grossman, M.I., Matsumoto, K.K., Lichter, R.J.: Fecal blood loss produced by oral and intravenous administration of various salicylates.
Gastroenterology 40 (1961), 383-388.

74. Hait, W.N., Snepar, R., Rothmen, C.: False-positive Hematest due to povidone-iodine.
New Engl. J. Med. 297 (1977), 1350-1351.

75. Hallmann, L.: Klinische Chemie und Mikroskopie, 11. Aufl..
Thieme, Stuttgart-New York 1980, 112-114.

76. Hardcastle, J.D., Armitage, N.C., Chamberlain, J., Balfour, T.W., Amar, S.S.: A control trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer: 2-year results.
Br. J. Surg. 72 (1985), Suppl. S69-S71.

77. Hardcastle, J.D., Farrands, P.A., Balfour, T.W., Chamberlain, J., Amar, S.S., Sheldon, M.G.: Controlled trial of faecal occult blood testing in the detection of colorectal cancer.
Lancet (1983) II, 1-4.

78. Hasting, J.B.: Mass screening for colorectal cancer.
Am. J. Surg. 127 (1974), 228-233.

79. Heeb, M.A., Ahlvin, R.C.: Screening for colorectal carcinoma in a rural area.
Surgery 83 (1978), 540-541.

80. Heinrich, H.C.: Nachweis und Quantifizierung okkulter fäkaler Blutverluste.
Med. Klin. 73 (1978), 1163-1169.

81. Heinrich, H.C.: Epidemiologie, Lokalisation und Blutungsmuster kolorektaler Polypen und Karzinome.
Med. Klin. 77 (1982), 760-763.

82. Heinrich, H.C.: Frühdiagnostik kolorektaler Polypen und Karzinome durch chemischen und/oder immunochemischen Okkultblut-Nachweis im Stuhl.
Med. Klin. 77 (1982), 797-801.

83. Heinrich, H.C.: Ultrasensitiver immunochemischer Okkultblutnachweis im Stuhl.
In: Frühmorgen, P.: Prävention und Früherkennung des kolorektalen Karzinoms.
Springer, Berlin-Heidelberg 1984, 59-82.

84. Heinrich, H.C., Benn, H.P.: Chemischer oder immunologischer Okkultblut-Nachweis im Stuhl bei der Frühdiagnostik des kolorektalen Karzinoms?
Dtsch. Med. Wochenschr. 107 (1982), 307-310.

85. Heinrich, H.C., Icagic, F.: Comparative studies on the "in vivo"-sensitivity of four commercial pseudoperoxidase-based faecal occult blood tests in relation to actual blood losses as calculated from measured whole body-^{59}Fe-elimination rates.
Klin. Wochenschr. 58 (1980), 1283-1297.

86. Helfrich, G.B., Petrucci, P., Hamilton, W.: Mass screening for colorectal cancer.
JAMA 238 (1977), 1502-1503.

87. Helm, D., Krämer, D.M.: Qualitätskontrolle gewährleistet.
Münch. Med. Wochenschr. 121 (1979), 224-225.

88. Hermanek, P.: Histopathologie kolorektaler Polypen und Karzinome (Adenom-Karzinom-Sequenz).
In: Frühmorgen, P.: Prävention und Früherkennung des kolorektalen Karzinoms.
Springer, Berlin-Heidelberg 1984, 31-41.

89. Herzog, P.: Stand der Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl.
Dtsch. Med. Wochenschr. 109 (1984), 1890-1892.

90. Herzog, P., Ebener, B., Fischer, J., Brod, J., Holtermüller, K.H.: Intestinaler Blutverlust und Empfindlichkeit des Haemoccult-Testes bei Patienten mit kolorektalem Karzinom.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 89 (1983), 893-897.

91. Herzog, P., Ebener, B., Holtermüller, K.H.: Sensitivität verschiedener Testpräparate auf okkultes Blut im Stuhl. Eine in vitro-Untersuchung.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 88 (1982), 540-543.

92. Herzog, P., Ewe, K.: Kolorektale Tumoren. Methoden und Indikation der Früherkennung.
Münch. Med. Wochenschr. 121 (1979), 612-615.

93. Herzog, P., Holtermüller, K.H., Preiss, J., Fischer, J., Ewe, K., Schreiber, H.J., Berres, M.: Fecal blood loss in patients with colonic polyps: a comparison of measurements with ^{51}chromium-labeled erythrocytes and with the Haemoccult-Test.
Gastroenterology 83 (1982), 957-962.

94. Hoerr, S.O., Bliss, W.R., Kauffman, J.: Clinical evaluation of various tests for occult blood in the feces.
JAMA 141 (1949), 1213-1217.

95. Hughes, A.: A simplified benzidine test with an evaluation of some faecal occult blood tests.
Brit. Med. J. 2 (1952), 970-975.

96. Irons, G.V., Kirsner, J.B.: Routine chemical tests of the stool for occult blood: an evaluation.
Am. J. Med. Sci. 249 (1965) 247-260.

97. Jaffe, R.M., Kasten, B., Young, D.S., MacLowry, J.D.: False-negative stool occult blood tests caused by ingestion of ascorbic acid (vitamin C).
Ann. Intern. Med. 83 (1975), 824-826.

98. Jaffe, R.M., Zierdt, W.: A new occult blood test not subject to false-negative results from reducing substances.
J. Lab. Clin. Med. 93 (1979), 879-886.

99. Jorge, A.D., Sanchez, D., Diaz, M., Lorenzo, J., Milutin, C.A.: Früherkennung des kolorektalen Karzinoms.
In: Goerttler, K.: Kolorektale Krebsvorsorge.
Wachholz, Nürnberg 1978, 81-91.

100. Kassenärztliche Bundesvereinigung: Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinien) in der geänderten Fassung vom 26. April 1976.
Dtsch. Ärztebl. 73 (1976), 3263-3264.

101. Kassenärztliche Bundesvereinigung: Schnelltests auf occultes Blut im Stuhl mittels Testbriefen (modifizierter Guajac-Test nach Greegor) im Rahmen der gesetzlichen Krebsfrüherkennungs-Maßnahmen.
Merkblatt Nr. 13, Köln 1976.

102. Kassenärztliche Bundesvereinigung: Krebsfrüherkennungsrichtlinien.
Dtsch. Ärztebl. 76 (1979), 3390-3391.

103. Kassenärztliche Bundesvereinigung: Kriterienkatalog: Schnelltests auf occultes Blut im Stuhl.
Köln 1981.

104. Kewenter, J., Svanvik, J., Svensson, C., Wallgren, K.: The diagnostic value of the Hemoccult as a screening test in patients taking anticoagulants.
Cancer 54 (1984) 3054-3058.

105. Kim, Y.D., Nolan, J.M., Malkin, A., Barch, D., Tomita, J.T.: A qualitative agar gel immunoprecipitin (IP) test for detection of fecal occult human hemoglobin.
Clin. Chim. Acta 152 (1985), 175-184.

106. Köbberling, J., Windeler, J.: Der Test auf okkultes Blut im Stuhl: Studie zum Aussagewert für die Früherkennung kolorektaler Karzinome.
Thieme, Stuttgart-New York 1985.

107. Kunz, O., Siegel, P.: Suchtest für okkulte Blutungen aus dem Dickdarm.
Ther. Gegenw. 115 (1976), 1040-1048.

108. Kurnick, J.E., Walley, L.B., Jacob, H.H., Nakayama, L.: Colorectal cancer detection in a community hospital screening programm.
JAMA 243 (1980), 2056-2057.

109. Kutter, D.: Blutnachweis im Stuhl ohne diätetische Einschränkung.
Dtsch. Med. Wochenschr. 104. (1979), 558.

110. Kutter, D.: Prinzip und Fehlerquellen des chemischen Nachweises von okkultem Blut in den Fäzes.
In: Frühmorgen, P.: Prävention und Früherkennung des kolorektalen Karzinoms.
Springer, Berlin-Heidelberg 1984, 49-58.

111. Lallemand, R.C., Vakil, P.A., Pearson, P., Box, V.: Screening for asymptomatic bowel cancer in general practice.
Brit. Med. J. 288 (1984), 31-33.

112. Larkin, K.K.: Mass screening in colorectal cancer.
Aust. N.Z. J. Surg. 50 (1980), 467-469.

113. Lee, F.I., Costello, F.T.: Assessment of Fecatest and Haemoccult for faecal occult blood testing.
Br. Med. J. 285 (1982), 938.

114. Leicester, R.J., Lightfoot, A., Millar, J., Colin-Jones, D.G., Hunt, R.H.: Accuracy and value of the Hemoccult test in symptomatic patients.
Br. Med. J. 286 (1983), 673-674.

115. Lewis, J.H., Gelfand, R., Schwartz, M., Steinberg, W.M., Ginsberg, A.L.: Positive Hemoccult reactions after oral iron: true or false?
Gastroenterology 84 (1983), 671.

116. Lifton, L.J., Kreiser, J.: False-positive stool occult blood tests caused by iron preparations.
Gastroenterology 83 (1982), 860-863.

117. Loebl, D.H., Craig, R.M., Culic, D.D., Ridolfo, A.S., Falk, S., Schmid, F.R.: Gastrointestinal blood loss. Effect of aspirin, fenoprofen, and acetaminophen in rheumatoid arthritis as determined by sequential gastroscopy and radioactive fecal markers.
JAMA 237 (1977), 976-981.

118. Lorenz-Meyer, H.: Klinische Wertigkeit von Tests zum Nachweis okkulter Darmblutungen.
Krankenhausarzt 56 (1983), 584-589.

119. Macrae, F.A., St. John, D.J.B.: Relationship between patterns of bleeding and Hemoccult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas
Gastroenterology 82 (1982), 891-898.

120. Macrae, F.A., St. John, D.J.B., Caligiore, P., Taylor, L.S., Legge, J.W.: Optimal dietary conditions for Hemoccult testing.
Gastroenterology 82 (1982), 899-903.

121. Makarem, A.: Hemoglobins, myoglobins, and haptoglobins.
In: Henry, R.J., Cannon, D.C., Winkelman, J.W.: Clinical chemistry, 2. Ed..
Harper and Row, New York 1974, 1111-1205.

122. McDonald, C., Burford, Y., Walls, R., Goulston, K.: Immunochemical testing for faecal occult blood in patients with colorectal cancer.
Med. J. Aust. 143 (1985), 141-143.

123. McMahon, L.F., Ryan, M.J., Larson, D., Fisher, R.L.: Occult gastrointestinal blood loss in marathon runners.
Ann. Intern. Med. 100 (1984), 846-847.

124. Michaelis, J.: Qualitätssicherung bei kolorektalen Screeningtests.
In: Koller, S., Reichertz, P.L., Überla, K.: Medizinische Informatik und Statistik 31.
Springer, Berlin-Heidelberg 1981, 82-88.

125. Miller, S.F., Knight, A.R.: The early detection of colorectal cancer.
Cancer 40 (1977), 945-949.

126. Million, R., Howarth, J., Turnberg, E., Turner, L.A.: Faecal occult blood screening in general practice.
Gut 21 (1980), A921.

127. Moreaux, J.: Dépistage des tumeurs recto-coliques par l'hémoccult.
Nouv. Presse Méd. 9 (1980), 3189.

128. Moriarty, M., O'Donoghue, D., Smith, M., Gillatt, A., Moss, B.: Results and analysis of a screening study for colorectal carcinoma in Ireland.
Irish J. Med. Sci. 152 (1983), 252.

129. Morris, D.W., Hansell, J.R., Ostrow, J.D., Lee, C.S.: Reliability of chemical tests for fecal occult blood in hospitalized patients.
Dig. Dis. 21 (1976), 845-852.

130. Morrissey, J.F.: Colonoscopy.
In: Brodie, D.R.: Screening and early detection of colorectal cancer.
U.S. Department of Health, Education, and Welfare. NIH Publication 80-2075, 1979, 125-129.

131. Nivatvongs, S., Gilbertsen, V.A., Goldberg, S.M., Williams, S.E.: Distribution of large-bowel cancers detected by occult blood test in asymptomatic patients.
Dis. Colon Rectum 25 (1982), 420-421.

132. Norfleet, R.G.: 1,300 mg of aspirin daily does not cause positive fecal hemoccult tests.
J. Clin. Gastroenterol. 5 (1983), 123-125.

133. Ostrow, J.D.: Criteria for validation of fecal occult blood tests.
In: Winawer, S.J., Schottenfeld, D., Sherlock, P.: Colorectal cancer: prevention, epidemiology, and screening.
Raven, New York 1980, 189-192.

134. Ostrow, J.D., Mulvaney, C.A., Hansell, J.R., Rhodes, R.S.: Sensitivity and reproducibility of chemical tests for fecal occult blood with an emphasis on false-positive reactions.
Dig. Dis. 18 (1973), 930-940.

135. Otto, P., Bunnemann, H.: Erste Erfahrungen bei der klinischen Abklärung positiver Haemoccult-Tests im Rahmen der neuen kolorektalen Krebsvorsorge im ersten Halbjahr 1977.
In: Goerttler, K.: Kolorektale Krebsvorsorge.
Wachholz, Nürnberg 1978, 102-109.

136. Otto, P., Czeszak, H.: Haemoccult-Screening im Krankenhaus.
In: Frühmorgen, P.: Prävention und Früherkennung des kolorektalen Karzinoms.
Springer, Berlin-Heidelberg 1984, 213-219.

137. Peterson, W.L., Fordtran, J.S.: Quantitating the occult.
N. Engl. J. Med. 312 (1985), 1448-1450.

138. Pierson, R.N., Holt, P.R., Watson, R.M., Keating, R.P.: Aspirin and gastrointestinal bleeding. Chromate^{51} blood loss studies.
Am. J. Med. 31 (1961), 259-265.

139. Raffin, S.B., Woo, C.H., Roost, K.T., Price, D.C., Schmid, R.: Intestinal absorption of hemoglobin iron-heme cleavage by mucosal heme oxygenase.
J. Clin. Invest. 54 (1974), 1344-1352.

140. Reddig, I.: Der Haemoccult-Test als Vorsorgeuntersuchung bei Dickdarmerkrankungen.
Med. Diss., Düsseldorf 1979.

141. Rees, W.D.W., Turnberg, L.A.: Reappraisal of the effects of aspirin on the stomach.
Lancet (1980) II, 410-413.

142. Ribet, A., Frexinos, J., Escourrou, J., Delpu, J.: Occult blood tests and colorectal tumors.
Lancet (1980) I, 417.

143. Rider, J.A., Owens, F.J.: Evaluation of an orthotolidine test (Fecatest) for determination of occult blood.
JAMA 156 (1954), 31-33.

144. Roche, M., Perez-Gimenez, M.E., Layrisse, M., Di Prisco, E.: Study of urinary and fecal excretion of radioactive chromium ^{51}Cr in man. Its use in the measurement of intestinal blood loss associated with hookworm infection.
J. Clin. Invest. 36 (1957), 1183-1192.

145. Rosenfield, R.E., Kochwa, S., Kaczera, U., Maimon, J.: Non-uniform distribution of occult blood in feces.
Am. J. Clin. Pathol. 71 (1979), 204-209.

146. Ross, T.H., Johnson, J.C.M.: Detecting colorectal cancer.
Ariz. Med. 33 (1976), 445-448.

147. Saito, H., Tsuchida, S., Nakaji, S., Kakizaki, R., Aisawa, T., Munukata, A., Yoshida, Y.: An immunologic test for fecal occult blood by counter immunoelectrophoresis.
Cancer 56 (1985), 1549-1552.

148. Schewe, S., Feifel, G., Heldwein, W., Weinzierl., M., Wolf, W., Bolte, H.D., Konrad, E.: Sensitivität des Haemoccult-Tests bei kolorektalen Tumoren.
Dtsch. Med. Wochenschr. 104 (1979), 253-256.

149. Schiff, L., Stevens, R.J., Shapiro, N., Goodman, S.: Observations on the oral administration of citrated blood in man. II. The effect on the stools.
Am. J. Med. Sci. 203 (1942), 409-412.

150. Schönbein, C.F.: Über einige Contactwirkungen (Vortrag). Protokoll der Physikalisch-chemischen Sektion.
Verh. Schweiz. Naturf. Ges. 41 (1856), 46-47.

151. Schottenfeld, D.: Fundamental issues in cancer screening.
In: Winawer, S.J., Schottenfeld, D., Sherlock, P.: Colorectal cancer: prevention, epidemiology, and screening.
Raven, New York 1980, 167-174.

152. Schüler, H.O., Braungardt, H.: Kontrollierte Studie zur Aussagekraft des Tests auf okkultes Blut im Stuhl.
Münch. Med. Wochenschr. 121 (1979), 1465-1468.

153. Schwartz, F.W., Holstein, H., Brecht, J.G.: Kolorektale Krebsfrüherkennung mittels Nachweis von okkultem Blut im Stuhl - Erste Ergebnisse.
Dtsch. Ärztebl. 76 (1979), 1223-1228.

154. Schwartz, F.W., Robra, B.P., Brecht, J.G.: Sensitivität, Spezifität und Prädiktionswert - elementare Kennziffern für die Bewertung von Screeningprogrammen.
In: Frühmorgen, P.: Prävention und Früherkennung des kolorektalen Karzinoms.
Springer, Berlin-Heidelberg 1984, 45-48.

155. Schwartz, S., Dahl, J., Ellefson, M., Ahlquist, D.: The "HemoQuant" test: a specific and quantitative determination of heme (hemoglobin) in feces and other materials.
Clin. Chem. 29 (1983), 2061-2067.

156. Schwartz, S., Ellefson, M.: Quantitative fecal recovery of ingested hemoglobin-heme in blood: comparisons by HemoQuant assay with ingested meat and fish.
Gastroenterology 89 (1985), 19-26.

157. Siba, S.: Experience with Haemoccult screening in Hungary. A multicenter trial.
Hepatogastroenterology 30 (1983), 27-29.

158. Simon, J.B.: Occult blood screening for colorectal carcinoma: a critical review.
Gastroenterology 88 (1985), 820-837.

159. Snapper, I., Creveld, S.van: Über okkulte Blutungen.
Ergeb. Inn. Med. Kinderh. 32 (1927), 1-45.

160. Songster, C.L., Barrows, G.H., Jarrett, D.D.: Immunochemical detection of fecal occult blood.
Cancer 45 (1980), 1099-1102.

161. Songster, C.L., Barrows, G.H., Jarrett, D.D.: Immunochemical detection of human fecal occult blood.
In: Winawer, S.J., Schottenfeld, D., Sherlock, P.: Colorectal cancer: prevention, epidemiology, and screening.
Raven, New York 1980, 193-204.

162. Sontag, S.J., Durczak, C., Aranha, G.V., Chejfec, G., Frederick, W., Greenlee, H.B.: Fecal occult blood screening for colorectal cancer in a Veterans Administration hospital.
Am. J. Surg. 145 (1983), 89-94.

163. Statistisches Bundesamt: Statistisches Jahrbuch 1985 für die Bundesrepublik Deutschland.
Kohlhammer, Stuttgart-Mainz 1985.

164. Stephens, F.O., Lawrenson, K.P.: ^{51}Cr excretion in bile.
Lancet (1969) I, 158.

165. Stewart, E.T.: The Roentgen examination and detection of carcinoma of the colon.
In: Brodie, D.R.: Screening and early detection of colorectal cancer.
U.S. Department of Health, Education, and Welfare. NIH Publication 80-2075, 1979, 111-114.

166. Stewart, J.G., Ahlquist, D.A., McGill D.B., Ilstrup, D.M., Schwartz, S., Owen, R.A.: Gastrointestinal blood loss and anemia in runners.
Ann. Intern. Med. 100 (1984), 843-845.

167. Stremsdoerfer, N., Guinchard, R., Crochet, P., Laufer, J., Mussard, V., Orelle, R., Rossez, R., Lambert, R.: Etude de l'acceptabilité d'un test de dépistage des tumeurs recto-coliques en médicine d'entreprise.
Arch. Mal. Prof. 43 (1982), 51-53.

168. Stroehlein, J.R., Fairbanks, V.F., Go, V.L.W., Taylor, W.F., Thompson, J.H.: Hemoccult stool test. False-negative results due to storage of specimens.
Mayo Clin. Proc. 51 (1976), 548-552.

169. Stroehlein, J.R., Fairbanks, V.F., McGill, D.B., Go, V.L.W.: Hemoccult detection of fecal occult blood quantitated by radioassay.
Dig. Dis. 21 (1976), 841-844.

170. Stuart, M., Killingback, M.J., Sakker, S., Failes, D.G., Frost, G.W., Mennie, B.: Hemoccult II test. Routine screening procedure for colorectal neoplasm?
Med. J. Aust. (1981) I, 629-631.

171. Tedesco, F.J., Waye, J.D., Raskin, J.B., Morris, S.J., Greenwald, R.A.: Colonoscopic evaluation of rectal bleeding.
Ann. Intern. Med. 89 (1978), 907-909.

172. Uhlig, K., Jacobasch, K.H., Lampe, J.: Haemoccult als Screening zur Früherkennung von Kolon-Rektum-Tumoren.
Dtsch. Gesundh. Wesen 36 (1981), 1911-1915.

173. VanDeen, J.: Tinctura Guajaci und ein Ozonträger, als Reagens auf sehr geringe Blutmengen, namentlich in medico-forensischen Fällen.
Arch. Holländ. Beitr. Natur Heilkunde 3 (1864), 228-231.

174. Vellacott, K.D., Baldwin, R.W., Hardcastle, J.D.: An immunofluorescent test for faecal occult blood.
Lancet (1981) I, 18-19.

175. Wagner, G.: Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms.
In: Frühmorgen, P.: Prävention und Früherkennung des kolorektalen Karzinoms.
Springer, Berlin-Heidelberg 1984, 1-18.

176. Warm, K., Blazek, Z., Weithofer, G., Bloch, R.: Modifizierte Guajakprobe zur Früherkennung von Tumoren des Verdauungstraktes.
Münch. Med. Wochenschr. 119 (1977), 285-288.

177. Weber, H.: Über den Nachweis des Blutes in dem Magen- und Darminhalt.
Berl. Klin. Wochenschr. 30 (1893),441-444.

178. Wechselberger, F., Sfetsos, G.: Feldstudie an einem gesunden arbeitsfähigen Kollektiv von 40- bis 60jährigen Arbeitnehmern zur Früherkennung des colorektalen Karzinoms mittels Haemoccult-Test.
Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. 14 (1979) 154-156.

179. Weiss, W., Samec, H.J., Gulz, W., Ortner, H., Rüdiger, E., Neumayr, A.: Erfahrungen mit dem Haemoccult-Test bei 8784 Patienten.
Wien. Klin. Wochenschr. 93 (1981), 291-296.

180. Welch, C.L., Young, D.S.: Spectrophotometry of occult blood in feces.
Clin. Chem. 29 (1983), 2022-2025.

181. Wells, H.J., Pagano, J.F.: Hemoccult test - reversal of false-negative results due to storage.
Gastroenterology 72 (1977), 1148.

182. Wielinger, H., Carstensen, C.A.: Verbesserter Test zum Nachweis von okkultem Blut im Stuhl.
Münch. Med. Wochenschr. 120 (1978), 1095-1096.

183. Wiener, S.L., Wiener, J.: Red fruits causing false-positive occult blood tests in stool.
N. Engl. J. Med. 293 (1975), 408.

184. Williams, C.B., Macrae, F.A., Bartram, C.I.: A prospective study of diagnostic methods in adenoma follow-up.
Endoscopy 14 (1982), 74-78.

185. Winawer, S.J.: Progress report of controlled trial of screening with fecal occult blood testing.
In: Brodie, D.R.: Screening and early detection of colorectal cancer.
U.S. Department of Health, Education, and Welfare. NIH Publication 80-2075, 1979, 193-210.

186. Winawer, S.J.: Detection and diagnosis of colorectal cancer.
Cancer 51 (1983), 2519-2524.

187. Winawer, S.J., Andrews, M., Flehinger, B., Sherlock, P., Schottenfeld, D., Miller, D.G.: Progress report on controlled trial of fecal occult blood testing for the detection of colorectal neoplasia.
Cancer 45 (1980), 2959-2964.

188. Winawer, S.J., Andrews, M., Miller, C.H., Fleisher, M.: Review of screening for colorectal cancer using fecal occult blood testing.
In: Winawer, S.J., Schottenfeld, D., Sherlock, P.: Colorectal cancer: prevention, epidemiology, and screening.
Raven, New York 1980, 249-259.

189. Winawer, S.J., Fleisher, M.: Sensitivity and specificity of the fecal occult blood test for colorectal neoplasia.
Gastroenterology 82 (1982), 986-991.

190. Winawer, S.J., Fleisher, M., Sherlock, P.: Sensitivity of fecal occult blood testing for adenomas.
Gastroenterology 83 (1982), 1136-1141.

191. Winawer, S., Ginther, M., Weston, E., Reichlin, B., Fleisher, M., Cirone, C., Schottenfeld, D., Miller, D.: Impact of modifications in fecal occult blood test on screening program for colorectal neoplasia.
Gastroenterology 74 (1978), 1151.

192. Winawer, S.J., Sherlock, P.: Surveillance for colorectal cancer in average-risk patients, familial high-risk groups, and patients with adenomas.
Cancer 50 (1982), 2609-2614.

193. Winchester, D.P., Shull, J.H., Scanlon, E.F., Murell, J.V., Smeltzer, C., Vrba, P., Iden, M., Streelman, D.H., Magpayo, R., Dow, J.W., Sylvester, J.: A mass screening program for colorectal cancer using chemical testing for occult blood in the stool.
Cancer 45 (1980), 2955-2958.

Wolf-Bernd Esswein

Lebenslauf

Am 25. September 1958 wurde ich als Sohn des Optik-Konstrukteurs Karlheinz Esswein und seiner Frau Felicitas Esswein, geborene Köble, in Aalen/Württemberg geboren.

Nach vier Jahren Grundschule besuchte ich das Theodor-Heuss-Gymnasium in Aalen, wo ich am 3. Mai 1977 die Reifeprüfung ablegte.

Anschließend leistete ich beim Deutschen-Roten-Kreuz in Aalen meinen Zivildienst ab.

Zum Sommersemester 1979 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin und legte dort im März 1981 die Ärztliche Vorprüfung ab. Im Oktober 1981 wechselte ich an die Universität Tübingen, wo ich im März 1982 den Ersten Abschnitt und im August 1984 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung bestand. Nach Beendung des praktischen Jahres an den Universitätskliniken Tübingen absolvierte ich ebenfalls in Tübingen am 5.November 1985 den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Meine Approbation als Arzt erhielt ich am 13. November 1985.